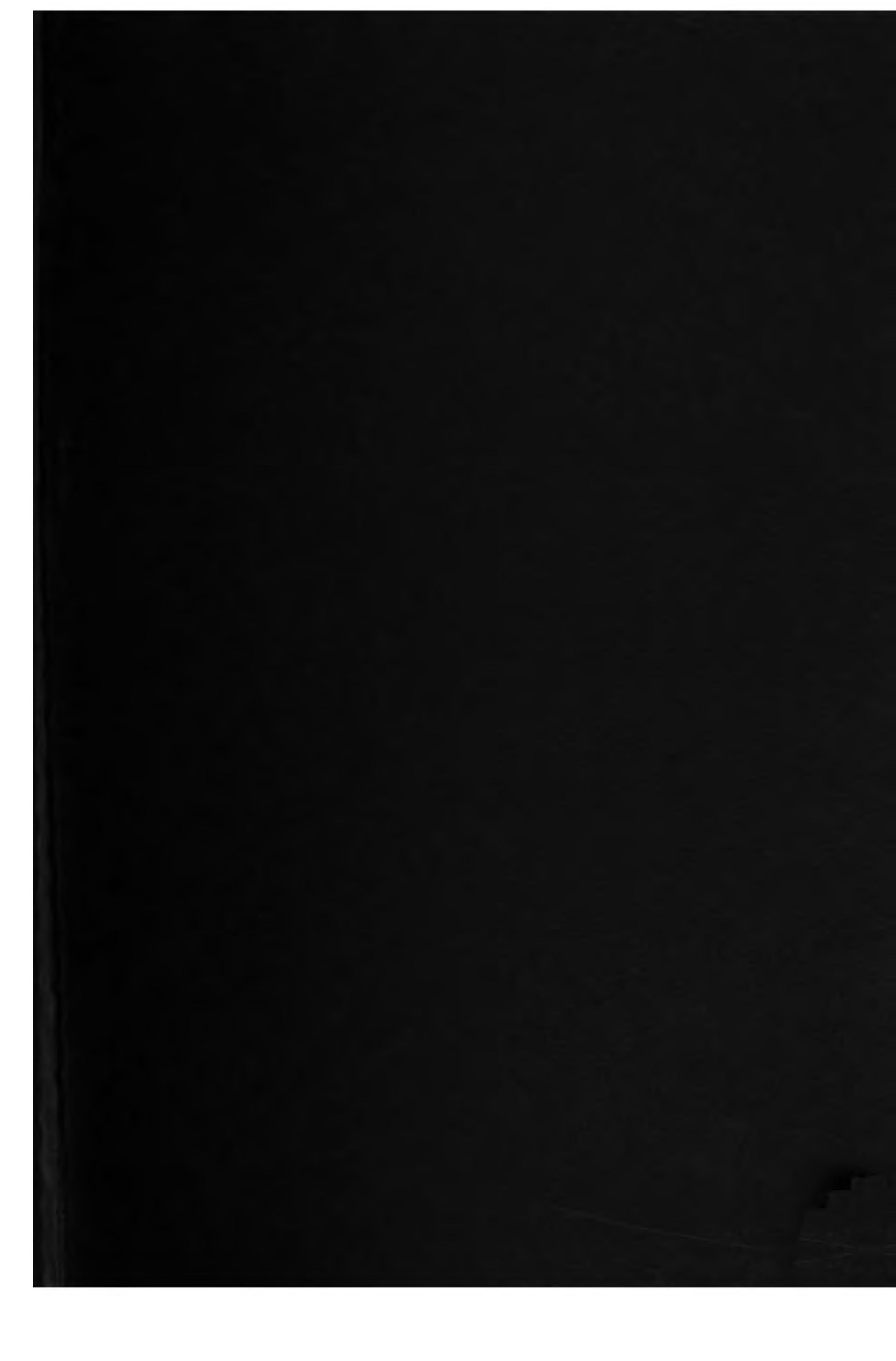
PAGE NOT AVAILABLE







ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN, BERLIN — ERICH MEYER, GÖTTINGEN — A. SCHITTENHELM, KIEL

FÜNFUNDZWANZIGSTER BAND

MIT GENERALREGISTER DER BÄNDE 1—25

MIT 63 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Inhaltsverzeichnis.

I. Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation.

Von

H. Straub-Greifswald.

Mit 17 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

1. Abderhalden, E.: Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 25, S. 65. 1898.
2. Adair, G. S.: On the relation of K in Hills equation to the carbonic acid pressure in the blood. Journ. of physiol. Vol. 55, p. XVI. 1921.
3. Adams, D. K. and N. Morris: Anoxemia and the administration of oxygen. Journ. of physiol. Vol. 54, p. CII, CVI und CVII. 1921.
4. Asher, L.: Die Physiologie der Atmung. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 1.
5. Atchley, D. W., R. F. Loeb, E. M. Benedict und W. W. Palmer: Physical and chemical studies of human blood serum. I. A study of normal subjects. Arch. of internal med. Vol. 31, p. 606. 1923.
6. — II. A study of twenty-nine cases of nephritis. Ebenda p. 611.
7. — A study of miscellaneous disease conditions. Ebenda p. 616.
8. Atkinson, H. und H. N. Ets: Journ. of biol. chem. Vol. 52, p. 5. 1922. cit.
9. Austin, J. H., G. E. Cullen, A. B. Hastings, F. G. Maclean, J. P. Peters and D. D. van Slyke: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. I. Technique for collection and analysis of blood and for its saturation with gas mixtures of known composition. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 121. 1922.
10. Baird, M. M., C. G. Douglas, J. B. S. Haldane und J. C. Priestley: Ammonium chloride acidosis. Journ. of physiol. Vol. 57, p. XLI. 1923.
11. Barach, A. L. und M. N. Woodwell: Studies in oxygen therapy with determinations of the blood gases. I. In cardiac insufficiency and related conditions. Arch. of internal med. Vol. 28, p. 367. 1921.
12. — — II. In Pneumonia and its complications. Ebenda p. 394.
13. — — In an extreme type of shallow breathing occurring in lethargic encephalitis. Ebenda p. 421.
14. Barach, A. L., J. H. Means and M. N. Woodwell: The hydrogen ion concentration and bicarbonate level of the blood in pneumonia. Journ. of biol. chem. Vol. 50, p. 413. 1922.

15. **Barcroft**, J. und M. **Camis**: The dissociation curve of the blood. Journ. of physiol. Vol. 39, p. 118. 1909.
16. — and W. O. R. **King**: The effect of temperature on the dissociation curve of blood. Journ. of physiol. Vol. 39, p. 374. 1909.
17. — and Ff. **Roberts**: The dissociation curve of haemoglobin. Journ. of physiol. Vol. 39, p. 143. 1909.
18. — and L. **Orbeli**: The influence of lactic acid upon the dissociation curve of blood. Journ. of physiol. Vol. 41, p. 355. 1910.
19. — The effect of altitude on the dissociation curve of blood. Journ. of physiol. Vol. 42, p. 44. 1911.
20. — and E. P. **Poulton**: The effect of carbonic acid on the dissociation curve of blood. Journ. of physiol. Vol. 46, p. IV. 1913.
21. — The effect of altitude on mesectic curves of individuals. Journ. of physiol. Vol. 46, p. XX. 1913.
22. — The respiratory function of the blood. Cambridge 1914.
23. — A. V. **Bock**, A. V. **Hill**, F. R. **Parsons**, W. **Parsons** and R. **Shoji**: On the hydrogen -ion concentration and some related properties of normal human blood. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 157. 1922.
24. **Barker**, L. F. and T. R. **Sprunt**: Manifest tetany associated with an attack of paroxysmal hyperpnoea in a patient convalescent from epidemic encephalitis. Transact. of the assoc. of Americ. physicians. Vol. 36, p. 305. 1921.
25. **Barr**, D. P. and J. P. **Peters**: III. The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension in the blood of severe anemia. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 571. 1921.
26. — The acid-base-equilibrium of the blood following vigorous muscular-exercise. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 19, p. 179. 1922.
27. **Baß**, E. und K. **Herr**: Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf (gemessen an der Alveolargasspannung der Kohlensäure). Zeitschr. f. Biol. Bd. 75, S. 279. 1922.
28. **Bazett**, H. C. and J. B. S. **Haldane**: Some effects of hot baths on man. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 341. 1921.
29. **Beckmann**, K.: Ödemstudien I und II. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 39 und 173. 1921.
30. — Jahresschwankungen in der menschlichen Physiologie und Pathologie. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 42.
31. — Über das Säure-Basen-Gleichgewicht bei experimentellen Nierenveränderungen. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 43.
32. — Über das Säure-Basen-Gleichgewicht bei experimentellen Nierenveränderungen. I. Normalversuche. Urinreaktion, Stickstoff-, Wasser- und Salzwechsel. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 579. 1922.
33. — und Kl. **Meier**: II. Normalversuche. Alkalireserve, Atmungsregulation und aktuelle Reaktion des Blutes. Ebenda S. 596.
34. — III. Urinreaktion, Stickstoff-, Wasser- und Salzwechsel bei experimentellen Nierenveränderungen. Ebenda S. 604.
35. — und Kl. **Meier**: IV. Alkalireserve, Atmungsregulation und aktuelle Reaktion des Blutes bei experimentellen Nierenveränderungen. Ebenda S. 628.
36. — V. Die Beziehungen zwischen Säure-Basen-Gleichgewicht und den Störungen der Nierenfunktion. Ebenda S. 644.
37. — Über die Säure-Basen-Ausscheidung im Urin Gesunder und Nierenkranker unter dem Einfluß verschiedenartiger Kost. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 14, S. 417.
38. **Beddard**, A. P., M. S. **Pembrey** and E. H. **Spriggs**: Lancet 1903.
39. — — — The quantity and pressure of carbon dioxide in venous blood and in alveolar air in cases of diabetes and diabetic coma. Journ. of physiol. Vol. 31, p. XLIV. 1904.
40. — — — Further observations of the quantitiy and pressure of carbon dioxide in venous blood and in alveolar air in cases of diabetes and diabetic coma. Journ. of physiol. Vol. 37, p. XXXIX. 1908.
41. — — Brit. med. journ. Vol. 2, p. 580. 1908 cit.

42. Begun, A. und E. Münzer: Nierenleiden und die Pathogenese ihrer Symptome. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 39, Nr. 31. 1918 und Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 20, S. 2. 1919.
43. Behrendt, H. und E. Freudenberg: Über die Angriffspunkte der tetanigenen Reize. Beobachtungen bei der Atmungstetanie. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 19 und 20, S. 866 und 919.
44. Bennett, T. I. and E. C. Dodds: The gastric and respiratory response to meals. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 2, p. 58. 1921.
45. — — Observations on secretion into the stomach and duodenum; with special reference to diabetes mellitus. Brit. med. journ. 1922. Nr. 3184, p. 9.
46. Bernhardt, H.: Über die Erregbarkeit des Atemzentrums beim Menschen und deren Chemismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 78. 1923.
47. Berg, R.: Die Bewertung der Säureverhältnisse im Harn. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 25, S. 803.
48. — Über den Einfluß des Mineralstoffwechsels auf den Eiweißstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 11, S. 249.
49. Bieling, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Sauerstoffversorgung bei Anämien. Biochem. Zeitschr. Bd. 60, S. 421. 1914.
50. Bienenstock, M. und L. Csáki: Physikalisch-chemische Untersuchungen über experimentelle Urämie. Biochem. Zeitschr. Bd. 84, S. 210. 1917.
51. Blatherwick, N. R.: Neutrality regulation in cattle. Journ. of biol. chem. Vol. 42, p. 517. 1920.
52. Böhnheim, F.: Beitrag zur Kenntnis des Chlorstoffwechsels. I. Der Chlorgehalt des Blutes und des Serums unter physiologischen und verdauungspathologischen Umständen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 12, S. 295. 1921.
53. — II. Die Tagesschwankungen des Chlors im Blut und im Urin, nebst Bemerkungen über die Pathogenese des Ulcus ventriculi. Ebenda S. 302.
54. — III. Über die Beeinflussung des Chlorstoffwechsels durch endokrine Drüsen. Ebenda S. 317.
55. Bokelmann, O. und J. Rother: Acidose und Schwangerschaft. I. Die unkomplizierte Gravidität. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 161. 1923.
56. Boothby, W. M. and F. W. Peabody: A comparison of methods of obtaining alveolar air. Arch. of internal med. Vol. 13, p. 497. 1914.
57. Boycott, A. E. and J. S. Haldane: The effects of low atmospheric pressures on respiration. Journ. of physiol. Vol. 37, p. 355. 1908.
58. Bramigk, F.: Apparatur für biologische Gasanalyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 53. 1923.
59. — und R. Cobet: Zur Bestimmung der Wasserstoffzahl im Blute (Modifikation des aerotonometrischen Verfahrens von Morawitz und Walker). Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 60. 1923.
60. Brandenburg: Über die Alkalescenz des Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, S. 267. 1899. Über das diffusible Alkali und die Alkalispannung des Blutes in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45, S. 157. 1902.
61. Bruns, O.: Die Bedeutung der spirometrischen Untersuchung von Emphysematikern und Herzkranken. Med. Klinik 1910. Nr. 39. Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel bei Erkrankungen der Lunge und der luftzuführenden Wege. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107, S. 468. 1912. Über die Blutzirkulation in der atelektatischen Lunge. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, S. 469. 1912.
62. Buckmaster, G. A. and J. A. Gardner: The gases of the arterial and venous blood of the cat. Journ. of physiol. Vol. 41, p. 60. 1910.
63. — The absorption curve of haemoglobin and carbon dioxide. Journ. of physiol. Vol. 54, p. XCII. 1921.
64. Bugarszky, St. und F. Tangl: Physikalisch-chemische Untersuchungen über die molaren Konzentrationsverhältnisse des Blutserums. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 72, S. 531. 1898.
65. Butterfield, E. E. and F. W. Peabody: The action of Pneumococcus on blood. Journ. of exp. med. Vol. 17, p. 587. 1913.

66. Calvin, J. K. and M. P. Borovsky: Spasmophilia and the alkali reserve of the blood. Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 23, p. 493. 1922.
67. Campbell, J. M. H., C. G. Douglas, J. S. Haldane and F. G. Hobson: The response of the respiratory centre to carbonic acid, oxygen and hydrogen ion concentration. Journ. of physiol. Vol. 46, p. 301. 1913.
68. — — and F. G. Hobson: The sensitivenese of the respiratory centre to carbonic acid, and the dead space during hyperpnoea. Journ. of physiol. Vol. 48, p. 303. 1914.
69. — and E. P. Poulton: The relation of oxyhaemoglobin to the CO_2 of the blood. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 152. 1920.
70. — — Arterial CO_2-tensions. Journ. of physiol. Vol. 54, p. XLIX. 1920.
71. — G. H. Hunt and E. P. Poulton: An examination of the blood gases and respiration in disease, with reference to the causes of breathlessness and cyanosis. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 26, p. 234. 1923.
72. Campbell, J. A.: The carbon dioxide partial pressure in body cavities and tissue spaces under various conditions. Journ. of physiol. Vol. 57, p. 273. 1923.
73. — Carbon dioxide tension and oxygen consumption during artificial respiration, acidosis and alkalosis. Journ. of physiol. Vol. 57, p. 386. 1923.
74. Carter, E. P. and H. J. Stewart: Studies of the blood gases in a case of paroxysmal tachycardia. Arch. of internal med. Vol. 31, p. 390. 1923.
75. Carter, W. S.: The effect of ether anesthesia on the alkali reserve. Arch. of internal med. Vol. 26, p. 319. 1920.
76. Chanutin, A.: Animal calorimetry. XX. The influence of the ingestion of meat and of glycine and alanine upon the carbon-dioxide-combining power of blood plasma. Journ. of biol. chem. Vol. 49, p. 485. 1921.
77. Christiansen, J., C. G. Douglas and J. S. Haldane: The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. Journ. of physiol. Vol. 48, p. 244. 1914.
78. — and J. S. Haldane: The influence of distension of the lungs on human respiration. Journ. of physiol. Vol. 48, p. 272. 1914.
79. Cobet, R.: Kohlensäurespannung und Wasserstoffzahl des Arterienblutes in ihren Beziehungen zum Kreislauf, insbesondere zum Blutdruck. Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 67. 1923.
80. Collip, J. B.: Effect of sleep upon the alkali reserve of the plasma. Journ. of biol. chem. Vol. 41, p. 473. 1920.
81. — and P. L. Backus: The effect of prolonged hyperpnoea on the carbon dioxide combinig power of the plasma, the carbon dioxide tension of alveolar air and the excretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney. Americ. journ. of physiol. Vol. 51, p. 568. 1920.
82. — The action of the HCO_3-Ion and of morphine on the respiratory centre. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 58. 1920.
83. — The effect of surgical anaesthesia on the reaction of the blood. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 1, p. 282. 1920.
84. Dale, H. H. and C. L. Evans: Colorimetric determination of the reaction of blood by dialysis. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 167. 1920.
85. — — Effects on the circulation of changes in the carbon dioxide content of the blood. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 125. 1922.
86. Dautrebande, L. and J. S. Haldane: The effects of respiration of oxygen on breathing and circulation. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 296. 1921.
87. Davies, H. W., J. B. S. Haldane and E. L. Kennaway: Experiments on the regulation of the bloods alkalinity. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 32. 1920.
88. — — and G. L. Peskett: The excretion of chlorides and bicarbonates by the human kidney. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 269. 1922.
89. — Ch. G. Lambie, D. M. Lyon, J. Meakins and W. Robson: Brit. med. journ. No. 3255, p. 847. 1923.
90. Denis, W. and S. Hobson: A study of the inorganic constituents of the blood serum in nephritis. Journ. of biol. chem. Vol. 55, p. 183. 1923.
91. Dodds, E. C.: Variations in alveolar carbon dioxide pressure in relation to meals. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 342. 1921.

92. Dodds, E. C.: A new method of investigating gastro-intestinal secretion. Lancet Vol. 201, p. 605. 1921.
93. — Variations in some of the urinary constituents and the alveolar carbon dioxide tension in relation to meals. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 4. p. 13. 1923.
94. — and J. Mc Intosh: Variations in the CO_2-content of the blood constituents in relation to meals. Journ. of physiol. Vol. 57, p. 139. 1923.
95. Doi, Y.: Studies on respiration and circulation in the cat. I. The influence of an acute anoxic anoxemia on respiration and circulation. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 43. 1921.
96. Doisy, E. A., A. P. Briggs, E. P. Eaton and W. H. Chambers: Evaluation of buffers of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 305. 1922.
97. Douglas, C. G. and J. S. Haldane: The causes of periodic or Cheyne-Stokes breathing. Journ. of physiol. Vol. 38, p. 401. 1909.
98. — — The regulation of normal breathing. Journ. of physiol. Vol. 38, p. 420. 1909.
99. — Periodic breathing at high altitudes, Journ. of physiol. Vol. 40, p. 454. 1910.
100. — Haldane, J. S. and J. B. S. Haldane: The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. Journ. of physiol. Vol. 44, p. 275. 1912.
101. — — Y. Henderson and E. C. Schneider: Physiological observations made on Pikes peak, Colorado, with special reference to adaptation to low barometric pressures. Philos. Transact. of the roy. soc. of London. B. Vol. 203, p. 185. 1913.
102. — Die Regulation der Atmung beim Menschen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 14, S. 338. 1914.
103. Drury, A. N.: The percentage of carbon dioxide in the alveolar air and the tolerance to accumulating carbon dioxide, in cases of so called irritable heart of soldiers. Heart. Vol. 7, p. 165. 1920.
104. Durig, Kolmer, Rainer, Reichel und Caspari: Denkschr. d. math.-naturw. Kl. d. K. K. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 86. 1911.
105. Ebstein, M.: Cheyne-Stokessches Atmen beim Coma diabeticum und Kußmauls großes Atmen bei der Urämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 80, S. 588. 1904.
106. Eggstein, A. A.: The alkali reserve of blood plasma during acute anaphylactic shock. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 6, p. 555. 1921.
107. Elias, H. und F. Kornfeld: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Tetanie. III. Studien über den Säure-Basen-Haushalt bei Tetanie. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4, S. 191. 1922.
108. Elmendorf, F.: Über verminderte Blutalkalescenz bei experimenteller Urämie. Biochem. Zeitschr. Bd. 60, S. 438. 1914.
109. Endres, G.: Über Gesetzmäßigkeiten in der Beziehung zwischen der wahren Harnreaktion und der alveolaren CO_2-Spannung. Biochem. Zeitschr. Bd. 132, S. 220. 1922.
110. — Atmungsregulation und Blutreaktion im Schlaf. Biochem. Zeitschr. 142. S. 53. 1923.
111. — Im Druck.
112. Eppinger, H. und W. Schiller: Zur Pathologie der Lunge. II. Die kardiale Dyspnoe. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, H. 3. 1921.
113. Essen, H., F. Kauders und O. Porges: Die Beziehungen der CO_2-Spannung der Alveolarluft zu den Chloriden des Blutserums. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 5, S. 499. 1923.
114. Evans, C. L.: The regulation of the reaction of the blood. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 159. 1921.
115. — Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 2, p. 105. 1921. cit.
116. — Acid production in shed blood. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 146. 1922.
117. Fick, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 5, S. 38. 1872.
118. Fitzgerald, M. P. and J. S. Haldane: The normal alveolar carbonic acid pressure in man. Journ. of physiol. Vol. 32, p. 486. 1905.
119. — The alveolar carbonic acid pressure in diseases of the blood and in diseases of the respiratory and circulatory system. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 15, p. 328. 1910.
120. — The changes in the breathing and the blood at various high altitudes. Philos. Tranasct. of the roy. soc. of London. Vol. 203, p. 351. 1913.

121. Fleisch, A.: Die Wasserstoffionenkonzentration als Regulator der Atemgröße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 270. 1921.
122. — Blutgasanalysen bei geschädigter Gewebeatmung, ein Beitrag zum Wesen der Vogelberiberi. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 17. 1922.
123. Fodor, A. und H. Fischer: Beitrag zur Theorie des Ödems. I. II. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 465 und 509. 1922.
124. Forbes, E. B., J. O. Halverson and J. A. Schulz: Alkali reserve of swine as affected by cereal feeding and mineral supplements. Journ. of biol. chem. Vol. 42. p. 459. 1920.
125. Fraser, L. Mc Ph., R. S. Lang and J. J. R. Macleod: Some observations on the effect of anoxemia on the respiratory centre of decerebrate animals. Americ. journ. of physiol. Vol. 55, p. 159. 1921.
126. Frédéricq: Arch. de biol. Tom. 17, p. 563. 1901.
127. French, H. S., M. S. Pembrey and J. H. Ryffel: Observations on cases of cyanosis due to congenital heart disease. Journ. of physiol. Vol. 39, p. IX. 1909.
128. Frey, W.: Die Dyspnoe bei kardialer Lungenstauung. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 15, S. 672.
129. Fridericia, L. S. und O. Olsen: Untersuchungen über die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft der Lungen bei akut febrilen Krankheiten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107, S. 236. 1912.
130. — Die Bestimmung der diabetischen Acidose durch Untersuchung der Kohlensäurespannung in der Lungenluft. Nord. Tidskr. f. Therap. Bd. 11, S. 459. 1913. cit.
131. — Über die Bestimmung der diabetischen Acidosis durch Untersuchung der Kohlensäurespannung in der Lungenluft. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80, S. 1. 1914.
132. — Eine klinische Methode zur Bestimmung der CO_2-Spannung in der Lungenluft. Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 27.
133. — Untersuchungen an Menschen über Sauerstoff- und Kohlensäurespannung im Blut der Pulmonalarterie und über Messung des Minutenvolumens des Herzens. Biochem. Zeitschr. Bd. 85, S. 307. 1918.
134. Gammeltoft, S. A.: Über die Ammoniakmenge im Harn und deren Verhältnis zur Ventrikelsekretion. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 75, S. 57. 1911.
135. Gauß, H.: The effect of morphine upon the alkali reserve of the blood of man and certain animals. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 16, p. 475. 1921.
136. Geppert, J.: Die Gase des arteriellen Blutes im Fieber. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2 S. 355. 1881.
137. — und N. Zuntz: Über die Regulation der Atmung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 189. 1888.
138. Golden, R.: The alkali reserve in roentgen ray sickness. Arch. of internal med. Vol. 30, p. 629. 1922.
139. Goldstein: Verhandl. d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg Bd. 2, S. 156. 1872. cit.
140. Gollwitzer, H.: Zur Methodik der Blutalkalescenzbestimmung. Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 590. 1923.
141. Goto, K.: A study of the acidosis, blood urea, and plasma chlorides in uranium nephritis in the dog, and of the protective action of sodium bicarbonate. Journ. of exp. med. Vol. 25, p. 693. 1917.
142. — Mineral metabolism in experimental acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 36, p. 355. 1918.
143. — Experimental acute nephritis. A study of the acidosis, nitrogen and chloride retention, and of the protective action of sodium bicarbonate. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 413. 1918.
144. — A study of the nitrogen metabolism and of acidosis after the transplantation of a ureter into the duodenum in dogs. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 449. 1918.
145. Grant, S. B. and A. F. Goldman: A study of forced respiration: experimental production of tetany. Americ. journ. of physiol. Vol. 52, p. 209. 1920.
146. — Tetany. A report of cases with acid-base disturbances. Arch. of internal med. Vol. 30, p. 355. 1922.

147. Greenwald, I.: The supposed rolation between alkalosis and tetany. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 285. 1922.
148. Grey, E. G. and A. D. Hirschfelder: A clinical investigation of the carbonic acid in tho alveolar air. Arch. of internal med. Vol. 11, p. 551. 1913.
149. György, P. und H. Vollmer: Narkose und Acidose. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 47, S. 2317.
150. — Über den Einfluß der Ernährung auf die Säureausscheidung im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 109. 1922.
151. — Über die Säureausscheidung im Urin bei Tetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 104. 1922.
152. Hachen, D. S. and R. Isaacs: The alkali reserve in epidemic influenza and bronchopneumonia. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 75, p. 1624. 1920.
153. — The alkali reserve in pulmonary tuberculosis. Arch. of internal med. Vol. 29, p. 705. 1922.
154. Haden, R. L. and Th. G. Orr: Chemical changes in the blood of the dog after intestinal obstruction. Journ. of exp. med. Vol. 37, p. 365. 1923.
155. — — Chemical changes in the blood of the dog after pyloric obstruction. Journ. of exp. med. Vol. 37, p. 377. 1923.
156. Haggard, H. W.: Low levels of alkaline reserve under surgical conditions. Transact. of the Americ. med. assoc. sect. of surgery. 1918.
157. — and Y. Henderson: Gas tensions of the abdominal cavity, with some evidence on the diffusion of gases within the body. Journ. of biol. chem. Vol. 38, p. 71. 1919.
158. — — Hemato-respiratory functions. I. Journ. of biol. chem. Vol. 39, p. 163. 1919.
159. — II. The Henderson-Morris method for determining the carbon dioxide in plasma and in the whole blood. Journ. of biol. chem. Vol. 42, p. 237. 1920.
160. — and Henderson, Y.: III. The fallacy of asphyxial acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 43, p. 3. 1920.
161. — — How oxygen deficiency lowers the blood alkali. Journ. of biol. chem. Vol. 43, p. 15. 1920.
162. — VI. The alteration of the CO_2-ratio ($H_2CO_3 : NaHCO_3$) in the blood during elevation of body temperature. Journ. of biol. chem. Vol. 44, p. 131. 1920.
163. — and Y. Henderson: VII. The reversible alterations of the $H_2CO_3 : NaHCO_3$ equilibrium in blood and plasma under variations in CO_2 tension and their mechanism. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 189. 1920.
164. — — VIII. The degree of saturation of the corpuscles with HCl as a condition underlying the amount of alkali called into use in the plasma. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 199. 1920.
165. — — IX. An irreversible alteration of the $H_2CO_3 : NaHCO_3$ equilibrium of blood, induced by tomporary exposure to a low tension of CO_2. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 209. 1920.
166. — — X. The variability of reciprocal action of oxygen and CO_2 in blood. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 215. 1920.
167. — — XI. The relation of hemolysis to alteration of the $H_2CO_3 : NaHCO_3$ equilibrium. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 219. 1920.
168. Haldane, J. B. S.: Experiments on the regulation of the bloods alkalinity. II. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 265. 1921.
169. — R. Hill and J. M. Luck: Calcium chloride acidosis. Journ. of physiol. Vol. 57, p. 301. 1923.
170. Haldane, J. S. and J. G. Priestley: The regulation of the lung ventilation. Journ. of physiol. Vol. 32, p. 225. 1905.
171. — Journ. of hyg. Vol. 5, p. 503. 1905. cit.
172. — and E. P. Poulton: The effects of want of oxygen on respiration. Journ. of Physiol. Vol. 37, p. 390. 1908.
173. — A. M. Kellas, and E. L. Kennaway: Journ. of physiol. Vol. 53, p. 181. 1919.
174. — Some recent advances in the physiology of respiration, renal secretion and circulation. Brit. med. journ. 1921. Nr. 3142, p. 409.

175. Harrop, G. A.: The oxygen and carbon dioxide content of arterial and of venous blood in normal individuals and in patients with anemia and heart disease. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 241. 1919.
176. — The production of tetany by the intravenous infusion of sodium bicarbonate. Reports of an adult case. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 30, p. 62. 1919.
177. Haskell, Ch. C., S. P. Hileman and W. R. Gardner: The significance of the acidosis of methyl alcohol poisoning. Arch. of internal med. Vol. 27, p. 71. 1921.
178. Haskins, H. D. and E. E. Osgood: Modifications of van Slyke's titration method for estimating the alkali reserve of the blood. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 6, p. 37. 1920.
179. Hasselbalch, K. A.: Elektrometrische Reaktionsbestimmungen kohlensäurehaltiger Flüssigkeiten. Biochem. Zeitschr. Bd. 30, S. 317. 1911.
180. — und J. Lindhard: Analyse des Höhenklimas in seinen Wirkungen auf die Respiration. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 25, S. 361. 1911.
181. — und Chr. Lundsgaard: Blutreaktion und Lungenventilation. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 13. 1912.
182. — — Elektrometrische Reaktionsbestimmungen des Blutes bei Körpertemperatur. Biochem. Zeitschr. Bd. 38, S. 77. 1912.
183. — Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlensäurespannung des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 403. 1912.
184. — Verbesserte Methodik bei der elektrometrischen Reaktionsbestimmung biologischer Flüssigkeiten. Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 451. 1913.
185. — und S. A. Gammeltoft: Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 206. 1915.
186. — und J. Lindhard: Zur experimentellen Physiologie des Höhenklimas. II. Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 265. 1915.
187. — — Zur experimentellen Physiologie des Höhenklimas. III. Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 295. 1915.
188. — Die „reduzierte" und die „regulierte" Wasserstoffzahl des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 74, S. 56. 1916.
189. — Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 112. 1916.
190. — Über die wahre Natur der „acidotischen Konstitution der Neugeborenen". Biochem. Zeitschr. Bd 80, S. 251. 1916.
191. — Wasserstoffzahl und Sauerstoffbindung des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 82, S. 282. 1917.
192. — und E. J. Warburg: Ist die Kohlensäurebindung des Blutserums als Maßstab für die Blutreaktion verwendbar. Biochem. Zeitschr. Bd. 86, S. 410. 1918.
193. Hasselmann, M.: Das Verhalten der Harnacidität nach einseitiger Kost. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 3, S. 122.
194. Hastings, E. B., C. D. Murray and H. A. Murray jun.: Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 223. 1921. cit.
195. — and H. A. Murray: Observations on parathyreoidectomised dogs. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 233. 1921.
196. — H. C. C. Coombs, and F. Pike: The changes in the concentration of the carbon dioxide resulting from changes in the volume of blood flowing through the medulla oblongata. Americ. journ. of physiol. Vol. 57, p. 104. 1921.
197. Hayashi, T.: Untersuchungen über die Acidosis bei Beriberi. Jji Shimbun 1921. Nr. 1615, S. 265.
198. Heim, R.: Studien über die Kohlensäurespannung des venösen Blutes mittels des neuen tragbaren Gasinterferometers. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78., S 501. 1913.
199. Henderson, L. J.: Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im tierischen Organismus. Ergebn. d. Physiol. Bd. 8, S. 254. 1909.
200. — and W. W. Palmer: On the several factors of acid excretion. Journ. of biol. chem. Vol. 17, p. 305. 1914.
201. — The equilibrium between oxygen and carbonic acid in blood. Journ. of biol. chem. Vol. 41, p. 401. 1920.

202. Hendersohn, L, J.: Blood as a physicochemical system. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 411. 1921.
203. Henderson, Y.: Acapnia and shock. I. Carbon dioxide as a factor in the regulation of the heart rate. Americ. journ. of physiol. Vol. 21, p. 126. 1908.
204. — II. A principle underlying the normal variations in the volume of the blood stream, and the deviation from this principle in shock. Americ. journ. of physiol. Vol. 23, p. 345. 1908/09.
205. — III. Shock after laparotomy: its prevention, production and relief. Americ. journ. of physiol. Vol. 24, p. 66. 1909.
206. — IV. Fatal apnoea after excessive respiration. Americ. journ. of physiol. Vol. 25, p. 310. 1910.
207. — V. Failure of respiration after intense pain. Americ. journ. of physiol. Vol. 25, p. 385. 1910.
208. — and M. Mc Rae Scarbrough: VI. Acapnia as a factor in the dangers of anaesthesia. Americ. journ. of physiol. Vol. 26, p. 260. 1910.
209. — Fatal apnoea and the shock problem. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 21, p. 235. 1910.
210. — Acapnia and shock. VII. Failure of the circulation. Americ. journ. of physiol. Vol. 27, p. 152. 1910.
211. — and D. G. Russell: A simple method for determining the carbon dioxide content of the alveolar air. Americ. journ. of physiol. Vol. 29, p. 436. 1911/12.
212. — The time that the breath can be held as an index for acidosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 63, p. 318. 1914.
213. — and W. H. Morris: Applications of gas analysis. I. The determintation of CO_2 in alveolar air and blood, and the CO_2 combining power of plasma and of whole blood. Journ. of biol. chem. Vol. 31, p. 217. 1917.
214. — and A. L. Prince: II. The CO_2 tension of venous blood and the circulation rate. Journ. of biol. chem. Vol. 32, p. 325. 1917.
215. — IV. The Haldane-Gas-analyser. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 31. 1918.
216. — and A. H. Smith: V. Blood gas analysis. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 39. 1918.
217. — VI. The respiratory exchange and indirect calorimetric. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 47. 1918.
218. — and H. W. Haggard: Respiratory regulation of the CO_2 capacity of the blood. I. High levels of CO_2 and alkali. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 333. 1918.
219. — — II. Low levels of CO_2 and alkali induced by ether, their prevention and reversal. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 345. 1918.
220. — — III. The effects of excessive pulmonary ventilation. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 355. 1918.
221. — — IV. The sequence of trauma, excessive breathing, reduced CO_2 capacity and shock. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 365. 1918.
222. — and R. L. Stehle: Gas tensions in the tissues of the mouth. Journ. of biol. chem. Vol. 38, p. 67. 1919.
223. — and H. W. Haggard: Hemato-respiratory functions. V. Relation of oxygen tension and blood alkali in acclimatization to altitude. Journ. of biol. chem. Vol. 43, p. 29. 1920.
224. — The adjustement to the barometer of the hemato-respiratory functions in man. Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Vol. 6, p. 62. 1920.
225. — and H. W. Haggard: Hemorrhage as a form of asphyxia. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 697. 1922.
226. — — and R. C. Coburn: The therapeutic use of carbon dioxide after anesthesia and operation. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 74, p. 783. 1920.
227. Hendrix, B. M. and C. Y. Crouter: Relation of the alkali reserve of the blood to glykosuria and hyperglycaemia in pancreatic diabetes. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 51. 1920.
228. Heß, R.: Über die Durchblutung nicht atmender Lungengebiete. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 478. 1912.
229. Higgins, H. L.: The influence of food, posture and other factors on the alveolar carbon dioxide tension in man. Americ. journ. of physiol. Vol. 34, p. 114. 1914.

230. Hill, A. V.: The combination of haemoglobin with oxygen and with carbon monoxide. Biochem. Journ. Vol. 7, p. 471. 1913.
231. — The effect on the form of the dissociation curve of the changes in H-ion concentration produced by the oxygenation of blood. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 176. 1922.
232. — The mechanism of the v_{CO_2}-c_H-relation. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 178. 1922.
233. — The combinations of haemoglobin with oxygen and carbon monoxide, and the effect of acid and carbon dioxide. Biochem. Journ. Vol. 15, p. 577. 1921.
234. — The interactions of oxygen, acid and CO_2 in blood. Journ. of biol. chem. Vol. 51. p. 359. 1922.
235. — The buffering of blood. A summary. Brit. med. Journ. 1922. Nr. 3192, p. 340.
236. Hill, L. and Greenwood: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 77. B. p. 451. 1906. cit.
237. — and M. Flack: Journ. of physiol. Vol. 38, p. LVII. 1909.
238. Hirsch, E. F.: Changes in the alkali reserve, sugar concentration and leukocytes of the blood in experimental infections. Journ. of infect. dis. Vol. 29, p. 40. 1921.
239. — and J. Lisle Williams: Hydrogen ion studies. I. Changes in the reaction oi the blood during anaphylactic shock. Journ. of infect. dis. Vol. 30, p. 259. 1922.
240. Höber, R.: Klinische Anwendung der Gaskettenmethode zur Bestimmung der Blutreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 18, S. 551.
241. Hofbauer, L.: Ursachen der Orthopnoe. I. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61, S. 389. 1907.
242. — Ursachen der Orthopnoe. II. Kardiale Orthopnoe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79, S. 128. 1913.
243. Hollip, J. B.: The alkali reserve of the blood of certain of the lower vertebrates. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 57. 1921.
244. van der Hoof, D. and C. C. Haskell: The relation of acidosis to nitrogen retention in experimental nephritis. Southern med. journ. Vol. 16, p. 170. 1923.
245. Hubbard, R. S. and S. A. Munford: Presence of the „alkaline tide". Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 304. 1923.
246. Hülse, W. und H. Strauß: Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. 35. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. Wien 1923. S. 175.
247. Hürter: Untersuchungen am arteriellen menschlichen Blute. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, S. 1. 1912.
248. Hussey, R. G.: The influence of X-rays on the properties of blood. Journ. of gen. physiol. Vol. 4, p. 511. 1922.
249. Jacobs, M. H.: To what extent are the physiological effects of carbon dioxide due to hydrogen ions? Americ. journ of physiol. Vol. 51, p. 321. 1920.
250. von Jaksch: Über die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13, S. 350. 1888.
251. Janeway, H. H. and E. W. Ewing: The relation of acapnia to shock, and a consideration of the mechanical effects of artificial hyperrespiration upon the circulation. Biochem. bull. Vol. 2, p. 403. 1913.
252. Jaquet, A.: Über die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf Kohlensäuremenge, Kohlensäurespannung und Alkalescenz des Blutes. Ein Beitrag zur Theorie der Respiration. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, S. 311. 1892.
253. Jarlöv, E.: Sur l'équilibre acido-basique du sang humain, étudié dans les rapports avec diverses affections. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 84, p. 156. 1921.
254. Jenni, E.: Über Bestimmungen der alveolären Kohlensäurespannung mit Henderson-Russels Modifikation der Haldaneschen Methode und deren Anwendung zur Prüfung der Erregbarkeitszustände des Atemzentrums. Biochem. Zeitschr. Bd. 87, S. 331. 1918.
255. Kauders, F. und O. Porges: Über die Beziehungen der CO_2-Spannung der Alveolarluft zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 47, S. 1415.
256. — — Der Einfluß des Duodenalinhaltes auf die Magensekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 43.
257. — — Über die Beziehungen der Kohlensäurespannung der Alveolarluft zur Pathologie der Magensaftsekretion. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 5. 1923.

258. Kennaway, E. L., M. S. Pembrey and E. P. Poulton: Observations on acidosis. Journ. of physiol. Vol. 47, p. X. 1913.
259. Köhler, A. E.: Acid-Base equilibrium. I. Clinical studies in alkalosis. Arch. of internal med. Vol. 31, p. 590. 1923.
260. Kornfeld, F. und H. Elias: Über die Rolle der Säurewirkung beim Zustandekommen der Adrenalinhyperglykämie. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 192. 1922.
261. — und U. Sammartino: Über den Einfluß des Zuckerstiches auf die Alkalireserve des Blutes bei Kaninchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 212. 1922.
262. Krötz, Chr.: Die Koeffizienten des klinisch meßbaren Venendrucks. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, S. 325. 1922.
263. Krogh, A.: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 20, S. 279. 1908. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. IV, T. 10, S. 179. 1920.
264. — The mechanism of gas exchange. I. On the tensions of gases in the arterial blood. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 23, S. 179. 1910.
265. — II. On the oxygen-metabolism of the blood. Ebenda S. 193.
266. — III. On the mechanism of the gas-exchange in the lungs of the tortoise. Ebenda S. 200.
267. — IV. On the combination of haemoglobin with mixtures of oxygen and carbonic-oxyde. Ebenda S. 217.
268. — V. Some experiments on the invasion of oxygen and carbonic oxyde into water. Ebenda S. 224.
269. — VI. On the rate of diffusion of carbonic oxyde into the lungs of man. Ebenda S. 236.
270. — VII. On the mechanism of the gas-Exchange in the lungs. Ebenda S. 248.
271. — and J. Lindhard: Measurements of the blood flow through the lungs of man. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 100. 1912.
272. — — On the average composition of the alveolar air and its variations during the respiratory cycle. Journ. of physiol. Vol. 47, p. 431. 1913.
273. — und G. Liljestrand: Biochem. Zeitschr. Bd. 104, S. 300. 1920.
274. Kuhlmann, B.: Über Änderungen der Blutalkalescenz bei Krankheiten (Untersuchungen mit der aerotonometrischen Methode von Morawitz und Walker). Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 346. 1920.
275. Kuriyama: Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 215. 1918.
276. Laqueur, E. und F. Verzár: Über die spezifische Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 143, S. 395. 1911.
277. Lauritzen, M.: Über Acidosebestimmung und ihre klinische Anwendung beim Diabetes mellitus. Nord. Tidskr. f. terap. Bd. 11, S. 459. 1913.
278. — Über Acidosebestimmungen und ihre klinische Anwendbarkeit bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80, S. 13. 1914.
279. Leathes, J. B.: Renal efficiency tests in nephritis and the reaction of the urine. Brit. med. journ. 9. VIII, p. 165. 1919.
280. Le Blanc, E.: Gasanalytische Untersuchungen des Blutes bei Cyanose. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1922. S. 207.
281. — Respiratorischer Gasaustausch und Lungendurchblutung unter normalen und krankhaften Zuständen der Atmungsorgane. Untersuchungen am arteriellen und venösen Blut von Mensch und Tier. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 57, S. 21. 1922.
282. Lehmann, C.: Über den Einfluß von Alkali und Säure auf die Erregung des Atemzentrums. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 284. 1888.
283. Leimdörfer, A.: Über die Gasspannung in der Lunge, bei der zwingend ein neuer Atemzug ausgelöst wird. Biochem. Zeitschr. Bd. 22, S. 45. 1909.
284. — J. Novak und O. Porges: Über die Kohlensäurespannung des Blutes in der Gravidität. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, S. 301. 1912.
285. Lewis, Th., J. H. Ryffel, C. G. Wolff, T. Cotton, G. L. Evans and J. Barcroft: Observations on respiration and metabolism in cardio-renal patients, with special reference to acid intoxication. Journ. of physiol. Vol. 46, p. LIII. 1913.
286. — — — and J. Barcroft: Observations relating to dyspnoea in cardiae and renal patients. Heart. Vol. 5, p. 45. 1913.

287. Liljestrand, G. und G. Wollin: Einfluß der Körperstellung auf die Zusammensetzung der Alveolarluft des Menschen. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 1268. 1914.
288. Liljestrand, J. and J. Lindhard: The determination of the circulation rate in man from the arterial and venous CO_2-tension and the CO_2 output. Journ. of physiol. Vol. 53, p. 420. 1919/1920.
289. Lindhard, J.: On the excitability of the respiratory centre. Journ. of physiol. Vol. 42, p. 337. 1911.
290. — The seasonal periodicity in respiration. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 26, S. 221. 1912.
291. Loeb, A.: Beitrag zum Stoffwechsel Magenkranker. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56, S. 100. 1905.
292. Loeb, L. Farmer: Die Kohlensäureretension in den Lungenalveolen (ihre Bedeutung für die Regulation der Atmung und für die Bestimmung der Acidose beim Diabetes mellitus). Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 11, S. 16. 1920.
293. Löwy, A.: Experimentelle Studien über das Atemzentrum in der Medulla oblongata und die Bedingungen seiner Tätigkeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 245. 1888.
294. — Beitrag zur Kenntnis der bei Muskeltätigkeit gebildeten Atemreize. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 281. 1888 und Bd. 49, S. 405. 1891.
295. — Über den Einfluß einiger Schlafmittel auf die Erregbarkeit des Atemzentrums, nebst Beobachtungen über die Intensität des Gaswechsels im Schlafe beim Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 18.
296. — und E. Münzer: Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. I. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901. S. 81.
297. — und H. von Schrötter: Untersuchungen über die Blutzirkulation beim Menschen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 5, S. 197. 1904/05.
298. — und E. Münzer: Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. II. Über den respiratorischen Gaswechsel bei experimenteller Säurevergiftung. Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 437. 1923.
299. — — Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. III. Führt Methylalkohol zu Säurevergiftung? Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 442. 1923.
300. Lundsgaard, Chr.: Die Reaktion des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 41, S. 247. 1912.
301. — Studies of oxygen in the venous blood. II. Studies of the oxygen unsaturation in the venous blood of a group of patients with circulatory disturbances. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 179. 1918.
302. — III. Determinations on five patients with compensated circulatory disturbances. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 199. 1918.
303. — IV. Determinations on five patients with incompensated circulatory disturbances. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 219. 1918.
304. — V. Determinations on patients with anemia. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 147. 1919.
305. — Studies on cyanosis. I. Primary causes of Cyanosis. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 259. 1919.
306. — II. Secondary causes of cyanosis. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 271. 1919.
307. — III. Erythrosis or false cyanosis. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 295. 1919.
308. — and D. D. van Slyke: Cyanosis. Medicine monographs. Baltimore. Williams und Wilkins. 1923.
309. Mac Adam, W. and J. Gordon: Periodic alkalaemia with alkalosis in the adult. Lancet. Vol. 203, Nr. 11, p. 560. 1922.
310. Mac Callum, W. G., J. Lintz, H. N. Vermilye, Th. Legett and E. Boas: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 31, p. 1. 1920. cit.
311. Macleod, J. J. R. and H. J. Knapp: Americ. journ. of physiol. Vol. 47, p. 189. 1919. cit.
312. Mac Nider, W. de B.: A consideration of the relative toxicity of uranium nitrate for animals of different ages. I. Journ. of exp. med. Vol. 26, p. 1. 1917.
313. — The efficiency of various diuretics in the acutely nephropathic kidney, protected and unprotected by sodium carbonate. II. Journ of exp. med. Vol. 26, p. 19. 1917.

314. Mac Nider, W. de B.: A study of acute mercuric chloride intoxication in the dog with special reference to the kidney injury. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 519. 1918.
315. — The stability of the acid-base-equilibrium of the blood in naturally nephropathic animals and the effect on renal function of changes in this equilibrium. Journ. of exp. med. Vol. 28, p. 501. 1918.
316. — II. A study of the efficiency of an alkali to protect the naturally nephropathic kidney against the toxic effect of an anaesthetic. Journ. of exp. med. Vol. 28, p. 517. 1918.
317. Mahnert, A.: Über den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 37. S. 1840.
318. Marrack, J.: The balance of anions and kations in the plasma in nephritis. Biochem. journ. Vol. 17, p. 240. 1923.
319. Marshall, E.K. jr.: The effect of loss of carbon dioxyde on the hydrogen ion concentration of urine. Journ. of biol. chem. Vol. 51, p. 3. 1922.
320. Matthison, G. C.: The action of asphyxia upon the spinal animal. Journ. of physiol. Vol. 41, p. 416. 1910.
321. — The influence of acids upon the reduction of arterial blood. Journ. of physiol. Vol. 43, p. 347. 1911.
322. Mc Cann, W. S.: Journ. of biol. chem. Vol. 35, p. 553. 1918. cit.
323. Mc Clendon, J. F., A. Shedlov and W. Thomson: Tables for finding the alkaline reserve of blood serum, in health and acidosis, from the total CO_2 or the alveolar CO_2 or the p_H at known CO_2 tension. Journ. of biol. chem. Vol. 31, p. 519. 1917.
324. — L. von Meysenbug, O. J. Engstrand and F. King: Effect of diet on the alkaline reserve of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 38, p. 539. 1919.
325. Meakins, J. and H. W. Davies: Observations on the gases in human arterial and venous blood. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 23, p. 451. 1920.
326. — Observations on the gases in human arterial blood in certain pathological pulmonary conditions and their treatement with oxygen. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 24, p. 79. 1921.
327. Means, J. H., A. V. Bock and M. N. Woodwell: Studies of the acid-base equilibrium in disease from the point of view of blood gases. Journ. of exp. med. Vol. 33, p. 201. 1921.
328. Meier, Kl.: Über die aktuelle Reaktion des Liquor cerebrospinalis. Biochem. Zeitschr. Bd. 124, S. 137. 1921.
329. — Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes des Blutes. Klin. Wochenschr. Nr. 38 und 39, S. 1908 und 1961. 1922.
330. Mellanby, J. and C. J. Thomas: The carbon dioxide carrying power of the constituents of plasma. The alkali reserve of blood. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 178. 1920.
331. Meyer, A. L.: Hyperpnoea as a result of pain and ether in man. Journ. of physiol. Vol. 48, p. 47. 1914.
332. Meyer, H. H.: Studien über die Alkalescenz des Blutes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17, S. 304. 1883.
333. Michaelis, L. und P. Rona: Elektrometrische Alkalinitätsmessungen an Blut und Serum. Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 317. 1909.
334. — und W. Davidoff: Methodisches und Sachliches zur elektrometrischen Bestimmung der Blutalkalescenz. Biochem Zeitschr. Bd. 46, S. 131. 1912.
335. — Über die Analyse des CO_2-Gleichgewichts im Blute nach H. Straub und Kl. Meier. Biochem. Zeitschr. Bd. 103, S. 53. 1920.
336. — Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin: Julius Springer. 1. Aufl. 1914. 2. Aufl. 1922.
337. Minkowski, O.: Über den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19, S. 209. 1885.
338. — Über den Kohlensäuregehalt des Blutes beim Diabetes mellitus und das Coma diabeticum. Mitt. a. d. med. Klin. z. Königsberg 1888. S. 174.
339. Morawitz, P. und W. Röhmer: Über die Sauerstoffversorgung bei Anämien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 529. 1908.

340. Morawitz, P. und R. Siebeck: Die Dyspnoe durch Stenose der Luftwege. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 201. 1909.
341. — und J. Ch. Walker: Über ein tonometrisches Verfahren zur Bestimmung des Gleichgewichts zwischen Säuren und Basen im Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 60, S. 395. 1914.
342. Mørdre, S. K.: Bemerkungen zum Verhalten der Alkalireserve im Organismus, bei einigen Fällen von Epilepsie. Norsk Magaz. f. laegevidenskaben. Bd. 83, S. 603. 1922.
343. Moriss, W. H.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 1391. 1917. cit.
344. Münzer, E.: Ein Fall von Morbus Addisonii mit besonderer Berücksichtigung der haemodynamischen Verhältnisse nebst Bemerkungen zur Lehre von der Acidose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 281. 1914.
345. Novak, J. und O. Porges: Über die Acidität des Blutes bei Osteomalacie. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 26, S. 1791.
346. Odaira, T.: Changes in the oxygen combining power of the blood (acidosis) in experimental obstruction of intestines and the effect of some treatments on them. Tohoku journ. of exp. med. Vol. 2, p. 570. 1922.
347. — The change in the reserve alkali and oxygen dissociation curve of the blood in clinical and experimental anaemias. Tohoku journ. of exp. med. Vol. 4, p. 243. 1923.
348. Palmer, W. W.: Med. Communic. Mass. med. soc. Vol. 24, p. 113. 1913.
349. — and L. J. Henderson: Clinical studies on the acid-base-equilibrium and the nature of acidosis. Arch. of internal med. Vol. 12, p. 153. 1913.
350. — Acidosis and acid excretion in pneumonia. Journ. of exp. med. Vol. 26, p. 495. 1917.
351. — H. Salvesen and H. Jackson: Relationship between the plasma bicarbonate and urinary acidity following the administration of sodium bicarbonate. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 101. 1920.
352. Parsons, T. R.: Journ. of physiol. Vol. 51, p. 440. 1917. cit.
353. — The reaction and carbon dioxide carrying power of blood. A mathematical treatement. Journ. of physiol. Vol. 53, p. 340. 1920. cit.
354. — and C. Shearer: The acid-base-equilibrium in the cerebrospinal fluid. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 62. 1920.
355. Peabody, F. W. and E. E. Butterfield: The action of pneumococcus on blood. Journ. of exp. med. Vol. 17, p. 587. 1913.
356. — The oxygen content of the blood in rabbits infected with pneumococcus. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 1. 1913.
357. — The oxygen content of the blood in lobar pneumonia. Journ of exp. med. Vol. 18, p. 7. 1913.
358. — Studies on acidosis and dyspnoea in renal and cardiac disease. Arch. of internal med. Vol. 14, p. 236. 1914.
359. — Clinical studies on the respiration. I. The effect of carbon dioxide in the inspired air on patients with cardiac disease. Arch. of internal med. Vol. 16, p. 846. 1915.
360. — II. The acidosis of chronic nephritis. Arch. of internal med. Vol. 16, p. 955. 1915.
361. Pearce, R. G.: The cardio respiratory mechanism in health and disease. Arch. of internal med. Vol. 27, p. 139. 1921.
362. Pembrey, M. S. and R. W. Allen: Observations upon Cheyne-Stokes' respiration. Journ. of physiol. Vol. 32, p. XVIII. 1905.
363. — and F. Cook: The influence of oxygen upon respiration. Journ. of physiol. Vol. 37. 1908.
364. Peters, J. P. and D. P. Barr: Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnoea. I. The low alveolar carbon dioxide of cardiac dyspnoea. Americ. journ. of physiol. Vol. 54, p. 307. 1920.
365. — — II. A note on the effective lung volume in cardiac dyspnoea. Americ. journ. of physiol. Vol. 54, p. 335. 1920.
366. — — III. The effective ventilation in cardiac dyspnoea. Americ. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 345. 1920.

367. Peters, J. P., D. P. Barr and F. D. Rule: I. The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood of normal resting individuals. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 489. 1921.
368. — — II. The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood in cardiac dyspnoea. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 537. 1921.
369. — — III. The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood in severe anaemia. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 571. 1921.
370. — G. E. Cullen and J. H. Austin: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. II. The reversibility of the effects of changes in CO_2 and O_2 tensions on the CO_2 content of defibrinated blood. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 149. 1922.
371. Plesch, J.: Hämodynamische Studien. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 6, S. 484. 1909.
372. — Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 11. Sitzungsber. d. physiol. Ges.
373. Porges, O. und E. Markovici: Über die Kohlensäurespannung im Blute bei kardialer Dyspnoe. Wien. med. Wochenschr. 1910. S. 882.
374. — Leimdörfer, A. und E. Markovici: Über die Regulation der Atmung in pathologischen Zuständen. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 23, S. 1406.
375. — — — Über den Zusammenhang zwischen Blutalkalescenz und Atmung. Ber. d. Wien. Ges. f. inn. Med. Wien. med. Wochenschr. 1911. S. 786.
376. — — Über die CO_2-Spannung im Blute bei Carcinomkranken. Beiträge zur Carcinomforschung a. d. I. med. Klinik in Wien. 1911. H. 3.
377. — — und E. Markovici: Über die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73, S. 389. 1911.
378. — Über die Autointoxikation mit Säuren in der menschlichen Pathologie. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 24, S. 1147.
379. — A. Leimdörfer, und J. Novak: Über Graviditätsacidosis. Bericht d. K. K. Ges. d. Ärzte. Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 184.
380. — — und E. Markovici: Über die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. II. Über die Kohlensäurespannung des Blutes in der kardialen und pulmonalen Dyspnoe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77, S. 447. 1913.
381. — — — III. Über die Kohlensäurespannung bei Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77, S. 464. 1913.
382. — Über die Beziehungen der Kohlensäurespannung des Blutes zur Lungenventilation. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 182. 1913.
383. — Bemerkungen zu K. A. Hasselbalch: Die „reduzierte" und die „regulierte" Wasserstoffzahl des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 77, S. 241. 1916.
384. — und D. Adlersberg: Über neurotische Atmungstetanie und über die Behandlung der Tetanie mit Ammonphosphat. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 24, S. 1200.
385. — und H. Lipschütz: Über Acetonurie und Alkalose. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 379. 1923.
386. Poulton, E. P. and J. H. Ryffel: Blood dissociation curves in uraemia. Journ. of physiol. Vol. 46, p. XLVII. 1913.
387. Prentice, W., H. O. Lund and H. G. Harbo: An attempt toward the determination of the total alkaline reserve of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 44, p. 211. 1920.
388. Rathery, F. et F. Bordet: La tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire comme méthode d'appreciation de l'acidose dans le diabète. Paris méd. Tom. 11, p. 380. 1921.
389. Redfield, A. C., A. V. Bock and J. C. Meakins: The measurement of the tension of oxygen and carbon dioxide in the blood of the pulmonary artery in man. Journ. of physiol. Vol. 57, p. 76. 1922.
390. Reimann, St. P. and G. H. Bloom: The decreased bicarbonate during anesthesia and its cause. A report of plasma CO_2, blood and urine ketone and blood catalase analyses in operation patients. Journ. of biol. chem. Vol. 36, p. 211. 1918.
391. — and H. A. Reimann: Blood bicarbonate levels following administration of sodium bicarbonate. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 493. 1921.
392. — and M. D. Sauter: Comparison of blood and lymph bicarbonate after intravenous injection of sodium bicarbonate. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 499. 1921.

393. Ringer, M. and F. P. Underhill: Alkali reserve and experimental shock. Journ. of biol. chem. Vol. 48, p. 533. 1921.
394. Roberts, Ff.: Cheyne-Stokes respiration. I. Production by adrenalin. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 101. 1922.
395. Röse, C. und R. Berg: Über die Abhängigkeit des Eiweißbedarfs vom Mineralstoffwechsel. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 37, S. 1011.
396. Rohonyi, H.: Das Problem der Acidose und eine neue Prüfung auf dieselbe in kleinen Blutmengen. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 51, S. 1465.
397. Rona, P. und A. Ylppö: Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins. Biochem. Zeitschr. Bd. 76, S. 187. 1916.
398. Ryffel, J. H.: Journ. of physiol. Vol. 39, p. XXIX. 1909.
399. Sackur: Zur Lehre vom Pneumothorax. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29, S. 25. 1896.
400. Schall, L.: Untersuchungen über die Methodik der Messung der Kohlensäurespannung in den Lungenalveolen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 14, S. 322. 1921.
401. Schittenhelm, A.: Zur Frage der Ammoniakausscheidung im menschlichen Urin. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 77, S. 517. 1903.
402. Scott: Journ. of physiol. Vol. 37, p. 301. 1908.
403. — Americ. journ. of physiol. Vol. 47, p. 43. 1918. cit.
404. Sellards: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 23, p. 289. 1912 and Vol. 25, p. 141. 1914.
405. Siebeck, R.: Die Dyspnoe durch Stenose der Luftwege. II. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 219. 1909.
406. — Über den Gasaustausch zwischen der Außenluft und den Alveolen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 55, S. 267. 1910.
407. — II. Über die Bedeutung und Bestimmung des schädlichen Raumes bei der Atmung. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 25, S. 81. 1911.
408. — III. Die Lungenventilation beim Emphysem. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 102, S. 390. 1911.
409. — Die funktionelle Bedeutung der Atemmechanik und die Lungenventilation bei kardialer Dyspnoe. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107, S. 252. 1912.
410. Silberstein, A.: Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Harn mit Indikatoren. Biochem. Zeitschr. Bd. 128, S. 534. 1922.
411. van Slyke, D. D. and G. E. Cullen: Studies of acidosis. I. The bicarbonate concentration of the blood plasma; its significance, and its determination as a measure of acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 289. 1917.
412. — II. A method for the determination of carbon dioxide and carbonates in solution. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 347. 1917.
413. — and G. E. Cullen: III. The electrometric titration of plasma as a measure of its alkaline reserve. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 369. 1917.
414. — and R. Fitz: IV. The relationship between alkaline reserve and acid excretion. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 389. 1917.
415. — Stillmann, E. and G. E. Cullen: V. Alveolar carbon dioxide and plasma bicarbonate in normal men during digestive rest and activity. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 401. 1917.
416. — — — and R. Fitz: VI. The blood, urine and alveolar air in diabetic acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 405. 1917.
417. — — — XIII. A method for titrating the bicarbonate content of the plasma. Journ. of biol. chem. Vol. 38, p. 167. 1919.
418. — and W. C. Stadie: XV. Carbon dioxide content and capacity in arterial and venous blood plasma. Journ. of biol. chem. Vol. 41, p. 191. 1920.
419. — XVII. The normal and abnormal variations in the acid-base balance of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 48, p. 153. 1921.
420. — and W. C. Stadie: The determination of the gases of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 49, p. 1. 1921.
421. — Austin, H. and G. E. Cullen: Journ. of biol. chem. Vol. 53, p. 277. 1922.

422. van Slyke, D. D., A. B. Hastings, M. Heidelberger and J. Mc Neill: Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. III. The alkali-binding and buffer values of oxyhaemoglobin and reduced haemoglobin. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 481. 1922.
423. — A. B. Hastings and J. Mc Neill: IV. The effect of oxygenation and reduction on the bicarbonate content and buffer value of blood. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 507. 1922.
424. Sörensen, S. P. L.: Über die Messung der Wasserstoffionenkonzentration bei biologischen Prozessen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 12, S. 393. 1912.
425. Sonne, C.: Über die Sauerstoffmangelpolypnoe und deren Bedeutung für den Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 320. 1911.
426. — Über die Bestimmung des Unterschiedes zwischen arterieller und venöser Kohlensäurespannung unter normalen und pathologischen Verhältnissen, sowie über die Anwendung dieses Unterschiedes zur Messung von Veränderungen in der Größe des Minutenvolumens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 124, S. 358. 1918.
427. — und E. Jarlöv: Untersuchungen über die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere solchen, die mit Dyspnoe oder anderen Zeichen kardialer oder renaler Insuffizienz verbunden sind. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 124, S. 379. 1918.
428. Stadie, W. C.: The oxygen of the arterial and venous blood in pneumonia and its relation to cyanosis. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 215. 1919.
429. — Studies on blood changes in pneumococcus infections. Journ. of exp. med. Vol. 33, p. 627. 1921.
430. — The treatement of anoxemia in pneumonia in an oxygen chamber. Journ. of exp. med. Vol. 35, p. 337. 1922.
431. Stähelin, R.: Die Pathologie der Atmung. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 1 und 2.
432. Stillmann, E.: Studies on acidosis. XVI. Determinations of bicarbonate in the blood plasma of different species by the titration and carbon dioxide capacity methods. Journ. of biol. chem. Vol. 39, p. 261. 1919.
433. Straub, H.: Acidosebestimmungen bei Diabetes mellitus. Sitzungsber. d. Tübinger med,-naturwissensch. Vereins. 13. 2. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 930.
434. — und C. Schlayer: Die Urämie eine Säurevergiftung? Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 11.
435. — Acidosebestimmungen bei Diabetes mellitus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109. S. 223. 1913.
436. — Acidose des Blutes bei Urämie. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 27, S. 1499.
437. — K. Beckmann, H. Erdt und M. Mettenleiter: Alveolargasanalysen. I. Über Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums, speziell im Schlaf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117, S. 397. 1915.
438. — — — — II. Über Änderungen in der Atmungsregulation durch psychische und pharmakologische Einflüsse. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117, S. 419. 1915.
439. — — — — III. Die Tagesschwankungen der Kohlensäurespannung und ihre Ursachen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117, S. 497. 1915.
440. — — — — IV. Untersuchungen über den Gaswechsel des tätigen Muskels beim Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117, S. 517. 1915.
441. — und Kl. Meier: Die Wasserstoffzahl des Blutes bei kardialer und urämischer Dyspnoe. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 125, S. 477. 1918.
442. — — Blutgasanalysen. I. Qualitativer und quantitativer Nachweis von Säuren in kleinen Blutmengen durch die Bestimmung von Verteilungsgleichgewichten. Biochem. Zeitschr. Bd. 89, S. 156. 1918.
443. — — II. Hämoglobin als Indicator. Ein Beitrag zur Theorie der Indicatoren. Biochem. Zeitschr. Bd. 90, S. 305. 1918.
444. — — VI. Die Bestimmung der Blutreaktion aus der Kohlensäurebindungskurve. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 54. 1919.
445. — — V. Der Einfluß der Erdalkalien auf Hämoglobin und Zellkolloide. Biochem. Zeitschr. Bd. 109, S. 47. 1920.

446. Straub, H. und Kl. Meier: Die Alkalireserve der Nierenkranken. Biochem. Zeitschr. Bd. 124, S. 259. 1921.
447. — — Zur Pathogenese des periodischen Atmens. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 2.
448. — Die Poikilopikrie der Nierenkranken. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1921.
449. — und Kl. Meier: Blutreaktion und Dyspnoe bei Nierenkranken. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 208. 1922.
450. — — und E. Schlagintweit: Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes und ihre Jahresschwankungen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, S. 229. 1923.
451. — Die Jahresschwankungen der Atmungsregulation. Verhandl. d. 34. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 204.
452. — und Kl. Meier: Blutgasanalysen XI. Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 606. 1923.
453. — — Blutgasanalysen XII. Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 224. 1923.
454. — Die Poikilopikrie der Nierenkranken. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 145. 1923.
455. — und Kl. Gollwitzer-Meier: Blutgasanalysen XIV. Biochem. Zeitschr. Bd. 139, S. 302. 1923.
456. Strauß, H., C. Popescu-Inotesti und C. Radoslav: Über die aktuelle Reaktion des Blutes bei verschiedenen Krankheiten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 241. 1923.
457. Supersaxo, P.: Untersuchungen über die alveolaren Gasspannungen mit Hilfe einer neuen Methode. Biochem. Zeitschr. Bd. 106, S. 56. 1920.
458. Trendelenburg, W.: Zur Methodik der Gewinnung von Alveolarluft. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 14, S. 311. 1921.
459. Underhill, F. P. and Ch. T. Nellans: The influence of thyreoparathyreoidectomy upon blood sugar content and alkali reserve. Journ. of biol. chem. Vol. 48, p. 557. 1921.
460. Veil, W. H.: Über die Bedeutung der Ionenacidität des Harns für allgemeine klinische Vorgänge. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 44, S. 2176.
461. Vollmer, H.: Über den Zusammenhang zwischen Stoffwechselintensität und Diurese. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 3, S. 117.
462. Wallace, G. B. and E. F. Pellini: Capillary poisons and acidosis. Arch. of internal med. Vol. 28, p. 711. 1921.
463. Walter, F.: Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Vol. 7, p. 148. 1877.
464. Warburg, E. J.: Carbonic acid compounds and hydrogen ion activity in blood and salt solutions. Biochem. journ. Vol. 16, p. 153. 1922.
465. Ward, R. O.: Alveolar air on Monte Rosa. Journ. of physiol. Vol. 37, p. 378. 1908.
466. Weiß, R. und F. Klein: Das Verhalten der Kohlensäureausscheidung und der Blutkohlensäure nach Traubenzuckerzufuhr bei Kaninchen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, S. 387. 1923.
467. Wilson, D. W., T. Stearns and M. de G. Thurlow: The acid-base-equilibria in the blood after parathyreoidectomy. Journ. of biol. chem. Vol. 23, p. 89. 1915.
468. Winterstein, H.: Die automatische Tätigkeit der Atemzentren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 138, S. 159. 1911.
469. — Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 138, S. 167. 1911.
470. — Neue Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. Biochem. Zeitschr. Bd. 70, S. 45. 1915.
471. — Beiträge zur Kenntnis der Narkose. III. Narkose und Erstickung. Biochem. Zeitschr. Bd. 70, S. 130. 1915.
472. — Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 187, S. 293. 1921.
473. Yamada, M.: Methodische Untersuchungen über das Haldane-Hendersonsche Verfahren der Bestimmung der alveolären CO_2-Spannung und über den Einfluß von Sauerstoff auf die Erregbarkeit des Atemzentrums. Biochem. Zeitschr. Bd. 89. S. 27. 1918.

474. Yamakita, M.: Changes in the dissoziation curve in the blood in experimental fever and feverish diseases. Tohoku journ. of exp. med. Vol. 2, p. 290. 1921.
475. — and T. Kato: Clinical and experimental anoxemias and the effect of oxygen administration. Tohoku journ. of exp. med. Vol. 3, p. 608. 1922.
476. Yllpö, A.: Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsacidosis in ihren Beziehungen zueinander. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14. 1916.
477. Zucker, T. F.: The relation of acid base equilibrium in the body to excretion of phosphorus and calcium. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 18, p. 272. 1921.
478. Zuntz, N.: Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Atmung. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897. S. 379.

Die ausländische Literatur ist auch heute noch in Deutschland nur mühsam und unvollständig zugänglich. Eine vollständige Berücksichtigung derselben war aus diesem Grunde nicht möglich. Auch über die angezogenen Arbeiten lagen zum Teil nur kurze Referate vor. Von anderen waren die Originale nur für kurze Zeit zur Durchsicht erhältlich, so daß bei der Niederschrift der Arbeit nur die bei der Durchsicht angefertigten Auszüge zur Hand waren. Manche Unvollständigkeiten bezüglich des Inhaltes waren aus diesem Grunde unvermeidlich.

I. Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Frage.

In raschem Zuge haben sich in den letzten Jahrzehnten unsere Kenntnisse über das Wesen der Atmungsregulation erweitert. Mit dem Wachsen des Verständnisses hat sich gleichzeitig die physiologische und klinische Fragestellung ständig verschoben. Erst mit der Anwendung exakter physikalisch-chemischer Begriffe ist sie auf einen Boden gestellt, der Befriedigung zahlreicher klinischer Bedürfnisse verspricht, ja zum Teil schon jetzt gebracht hat. Nach den Grundsätzen rein naturwissenschaftlicher Forschung ist es geglückt, die Vorgänge auf mathematische Grundlagen zu stellen. Mit diesem Fortschritte ist aber die Lehre von der Atmungsregulation zugleich eines der schönsten Beispiele einer mit exakt naturwissenschaftlichen Mitteln bearbeiteten biologischen Frage geworden. Und die angebahnte Lösung steht an Genauigkeit den bestbearbeiteten physikalischen Problemen nicht nach. Man kann sagen, daß die Empfindlichkeit der chemischen Atmungsregulation hart an die Grenze der mit physikalisch-chemischen Meßmethoden nachweisbaren Unterschiede heranreicht, ja diese an Genauigkeit teilweise noch übertrifft.

Die Atmung dient den Bedürfnissen des Stoffwechsels, der Zufuhr des zu den Verbrennungen der lebenden Substanz dienenden Sauerstoffs, der Ausscheidung der bei der Verbrennung des Kohlenstoffs gebildeten Kohlensäure. Mit der Verlegung immer größerer Zellverbände von der Körperoberfläche in das Körperinnere hinein können in der Entwicklung der Tierreihe diese Gasaustauschvorgänge nicht mehr unmittelbar durch die Zelloberfläche hindurch stattfinden. Alsbald werden besondere Organe ausgebildet, die dem Gasaustausche des Körpers mit der Umgebung dienen, neben der Haut selbst besondere Leistungsorgane, Tracheen, Kiemen, Lungen. Sie dienen dem Gasaustausch mit der Umwelt, der äußeren Atmung. Vom Orte der äußeren Atmung bis zu den Stellen des Gasaustausches im Gewebe, dem Sitze der inneren Atmung, müssen besondere Beförderungsmittel ausgebildet werden, die die auszutauschenden Gase leicht aufnehmen, aber auch unter den Austausch erleichternden Bedingungen wieder abzugeben vermögen. Dieses Beförderungsmittel ist

das Blut, das in seinem Gehalt an rotem Blutfarbstoff einen Gasüberträger von unvergleichlich zweckmäßigen Fähigkeiten besitzt. Die Organe des Blutkreislaufs dienen der raschen Beförderung der die Gase übertragenden Blutteilchen vom Orte der äußeren Atmung, der Lunge, zum Orte der inneren Atmung, den Haargefäßen des Körpers. Damit bildet der Blutkreislauf ein wesentliches Stück im Rahmen der Gesamtheit aller der Atmung dienenden Einrichtungen.

Über die besonders durch Lavoisier festgestellte Tatsache der Sauerstoffzufuhr, der Kohlensäureausscheidung bei der Atmung gingen die Vorstellungen der älteren Physiologen nicht wesentlich hinaus. Auch aus der Darstellung mancher heute noch viel gebrauchter physiologischer Lehrbücher, die sich wesentlich auf die Mechanik der Atmung beschränkt, kann man über die chemische Atmungsregulation so wenig entnehmen, daß man zu der stillschweigenden Annahme kommen möchte, diejenige Atmung sei die vollkommenste, die unter möglichster Schonung des Arbeitsaufwandes dem Körper möglichst viel Sauerstoff zuführe möglichst viel Kohlensäure entferne. Und doch muß Vorsorge getroffen sein, den rasch und in großem Ausmaß schwankenden Bedürfnissen des Gewebsstoffwechsels zu dienen und den Gasaustausch je nach Bedarf groß oder klein einzustellen. Nervöse Einrichtungen dienen dieser Einstellung. Durchschneidungsversuche von Legallois begrenzten den Bezirk des Zentralnervensystems, in dem die nervöse Regulation ihren Sitz hat, auf das Gebiet des verlängerten Markes und Flourens bezeichnete als deren genauen Ort den Lebensknoten am Boden des vierten Ventrikels, dicht oberhalb des Calamus scriptorius. Wenn wir auch keine bestimmten Ganglienzellengruppen als Sitz des „Atemzentrums" ansprechen können und den Bezirk der für die Atmungsregulation verantwortlichen Zentralorgane wesentlich breiter begrenzen müssen, als das ursprünglich geschah, so bleibt doch die Funktion der Atmungsregulation an die von Flourens und Legallois bestimmte Gegend gebunden und die Bedeutung dieser wichtigen Feststellung ungeschmälert. Von hier aus werden die nervösen motorischen Impulse ausgesandt, die Häufigkeit, Tiefe und Zusammenordnung der einzelnen Atembewegungen bestimmen. Die Wirkung dieser Atembewegung besteht in der Lüftung der Lungenbläschen durch regelmäßige, rhythmische Erneuerung eines Teiles der in ihnen enthaltenen Luft. Als unmittelbare Aufgabe der Atmung betrachten wir also die Aufrechterhaltung einer bestimmten, den Bedürfnissen des Körpers angepaßten Zusammensetzung der Lungenluft. Die Zusammensetzung der Lungenluft kann deshalb als Maß der Tätigkeit des Atemzentrums dienen. Über den Weg, auf dem die Atembewegungen auslösenden Reize das Atemzentrum erreichen, und über die Art der Reize bestand ein langer Streit. Sicher ist, daß zentripetale nervöse Einflüsse vor allem auf dem Wege des Vagus dem Atemzentrum zufließen. Dadurch kann Häufigkeit und Tiefe der Atembewegungen verändert und zumindest vorübergehend auch der Lüftungsgrad der Lungenbläschen beeinflußt werden. Doch dient die auf Vagusbahnen verlaufende, von Hering und Breuer entdeckte Selbststeuerung der Atmung offenbar vor allem der Einstellung der Atemtiefe und -häufigkeit, der Dauer der Ein- und Ausatmung, sowie der Mittellage der Lunge auf möglichst günstigen Wirkungsgrad. Nach Leitungsunterbrechung in den Vagi wird die Atmung vertieft und verlangsamt. Der Wirkungsgrad der Lungenlüftung, d. h. die Zusammensetzung

der Luft in den Lungenbläschen aber scheint dabei nach eigenen, unveröffentlichten Versuchen nicht geändert zu werden. Auch Schmerzreize und seelische Vorgänge sind von Einfluß auf die Einstellung der Atmungsregulation. Darüber wird später noch zu sprechen sein. Wenn demnach sicherlich unter bestimmten Verhältnissen auf nervösen Bahnen Reize den Atemzentren zugeführt werden, die für Art und Leistung der Atemregulation Bedeutung besitzen, so handelt es sich dabei doch, wie wir jetzt mit Bestimmtheit wissen, um Erscheinungen, die im gesunden Organismus nur untergeordnete Bedeutung besitzen, im kranken Körper jedoch ernstere Beachtung verdienen können.

Wir wissen jedoch, daß die Reize, die die normale Tätigkeit der Atemzentren unterhalten, diesen auf dem Blutwege zugeleitet werden. Der überzeugende Beweis für diese Auffassung wurde durch Frédéricq (126) mittels gekreuzten Kreislaufs erbracht. Wird das Atemzentrum eines Tieres mit dem Blute eines zweiten gespeist, indem seine peripheren Carotisstümpfe mit den zentralen des Blutspenders verbunden werden, so tritt Apnoe auf, sobald der Blutspender künstlich übermäßig geatmet wird, während Aussetzen der künstlichen Atmung des Blutspenders zu dyspnoischen Atembewegungen des gespeisten Tieres führt. Der Weg, auf dem also die für die Atembewegung verantwortlichen Reize dem Atemzentrum zugeführt werden, ist das die Gebiete der Rautengrube durchströmende Arterienblut [A. Loewy (293), Pflüger].

Pflüger erkannte, daß sowohl Sauerstoffmangel als Kohlensäureüberladung zu verstärkter Atmung führt. Der Streit, welches der beiden Gase normalerweise die Atmung in Gang halte, konnte lange nicht entschieden werden. Solange man unter extremen, im Leben nicht vorkommenden Versuchsbedingungen arbeitete mit ganz sauerstoffarmen oder übermäßig kohlensäurereichen Gasgemischen, konnte eine Antwort, wie wir heute wissen, auch nicht gefunden werden. Erst als man dazu überging, die Wirkung von Gasgemischen zu prüfen, deren Sauerstoff- oder Kohlensäuregehalt sich nur in mäßigem, physiologisch möglichem Grade von der Norm unterschied, ergaben sich eindeutige Verhältnisse. Zuntz erkannte, daß für die Wirkung dieser Gase der Teildruck maßgebend sein muß, unter dem sie im Arterienblut stehen. Wollte man die Wirksamkeit der Atemtätigkeit prüfen, so galt es deshalb den Teildruck festzustellen, unter dem sich diese beiden Gase in den Lungenbläschen befinden, wo sie in Austausch mit dem Blute treten. Die Ausbeutung dieses Gedankens scheiterte zunächst an der Unmöglichkeit, unveränderte Luft aus den Lungenbläschen zu erhalten. Die indirekte Berechnung aus der Zusammensetzung der ausgeatmeten Luft unter Berücksichtigung der Größe des schädlichen Raums stand vor der Unmöglichkeit, diese Größe genau zu bestimmen und der Tatsache, daß diese Größe bei ein und derselben Person unter verschiedenen Bedingungen erheblichem Wechsel unterliegt. Erst als Haldane und Priestley (170) eine direkte Methode zur Gewinnung reiner Alveolarluft beim Menschen angaben, gelang es, die technischen Schwierigkeiten zu überwinden. Von dem Augenblicke, wo der Teildruck der Gase beachtet wurde und eine Methode zur Gewinnung der Alveolarluft zur Verfügung stand, beginnt die moderne Forschung auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie der Atmungsregulation. In rascher Folge wurde nunmehr eine Reihe der wichtigsten Tatsachen festgestellt und eine Klärung der verwickelten Verhältnisse angebahnt.

Haldane und Priestley fanden, daß bei einem und demselben Menschen unter sehr verschiedenen Bedingungen die Kohlensäurespannung der Alveolarluft fast absolut konstant erhalten wird, während die Spannung des Sauerstoffes großen Schwankungen unterliegen kann. Sie schlossen daraus, daß unter normalen Verhältnissen die Kohlensäurespannung des Arterienblutes der alleinige chemische Regulator der Atmung ist. Ein geringes Ansteigen der Kohlensäurespannung wirkt alsbald als starker Reiz und erhöht die Ventilationsgröße so sehr, daß schon bei Zunahme der Alveolarspannung um 0,2—0,3 % die Ventilationsgröße verdoppelt wird. Sinkt der Sauerstoffdruck auf sehr niedrige Werte, so wird auch dadurch die Atmungsgröße erhöht. Dann sinkt die alveolare Kohlensäurespannung unter ihren Normalwert. Schon Pflüger sprach die Überzeugung aus, daß nicht der Mangel an Sauerstoff als solcher einen Reiz darstelle, sondern daß infolge des Sauerstoffmangels unvollständige Oxydationsprodukte entstehen, die den Reiz auf das Atemzentrum bilden. Zuntz und seine Mitarbeiter nehmen im Anschluß an diese Vorstellung Pflügers an, daß diese unvollständigen Oxydationsprodukte Säurecharakter besitzen und daß eben diese Eigenschaft als Säuren sie zu Reizung des Atemzentrums befähige. Ebenso wurde die bei Muskelarbeit auftretende Steigerung der Atmungsgröße neben der Kohlensäure auf bei der Muskelarbeit entstehende saure Stoffwechselprodukte bezogen. Die klassischen Versuche von Walter, die von Lehmann, Jaquet und vielen anderen bestätigt wurden, zeigten, daß Einspritzung von Säuren in das Blut zu Verstärkung der Atmung führt. Boycott und Haldane (1908) (57) sprachen sich deshalb dahin aus, daß die wirkliche Ursache für die Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung bei Sauerstoffmangel in einer „verminderten Alkalinität des Blutes“ zu suchen ist. Sie bezeichnen deshalb die Schlußfolgerung als vernünftig, daß die Wirkung des strömenden Blutes auf das Atemzentrum in einer Eigenschaft beruht, die „seine Gesamtacidität genannt werden mag, natürlich unter Einschluß der durch die freie Kohlensäure bedingten“. Winterstein (468) hat dann als erster diesem Gesetz seine genaue Formulierung gegeben, indem er es aussprach, daß nicht die Kohlensäurespannung als solche, sondern die aktuelle Reaktion des Blutes, d. h. die Wasserstoffionenkonzentration desselben, den wahren Reiz des Atemzentrums ausmache. Diese Theorie, die von Winterstein als Reaktionstheorie bezeichnet wird, bildet den Ausgangspunkt für alle neueren physiologischen und klinischen Untersuchungen.

Winterstein hatte seine Auffassung durch Durchströmungsversuche des Gehirns neugeborener Tiere mit Lösungen bestimmten Säuregrades begründet. Die Versuche können nicht mehr als schlüssiger Beweis der aufgestellten Theorie gelten und haben manchen Widerspruch erfahren. Aber sie genügten doch, um den geäußerten Gedanken recht wahrscheinlich zu machen. In der Diskussion zu Wintersteins Vortrag hat sich Porges auf denselben Standpunkt gestellt, ohne aber in seinen Versuchen über die alveolare Kohlensäurespannung am Menschen Material beibringen zu können, das sich mit dem von den Oxforder Physiologen früher vorgelegten an Bedeutung messen könnte. Wegen technischer Mängel bei Gewinnung der Alveolarluft sind die Ergebnisse von Porges und seinen Mitarbeitern vielmehr so schwankend, daß die Versuchsprotokolle eher gegen, als für die Anschauung sprechen, die Porges auf sie

begründete. Als Umkehr des formulierten Gesetzes haben dann Porges, Leimdörfer und Markovici die Meinung ausgesprochen, der Sinn und die Aufgabe der Atmung sei es, die Reaktion des Blutes durch ihre Tätigkeit konstant zu erhalten.

Der Beweis für den Geltungsbereich der Reaktionstheorie kann nicht erbracht werden, solange ausschließlich die Zusammensetzung der Alveolarluft oder die Ventilationsgröße beobachtet wird. Vielmehr bedeutet der angebliche Beweis der Reaktionstheorie durch Alveolargasanalysen eine petitio principii. In all den Fällen, wo das Atemzentrum seine Tätigkeit so einstellt, wie es die Reaktionstheorie verlangt, wo also die aktuelle Reaktion des Blutes infolge der Tätigkeit des Atemzentrums tatsächlich konstant erhalten wird, da ist eine Alveolargasanalyse der beste und eindeutigste Maßstab für die Regulation des Säurebasen-Gleichgewichtes im Blute. Ob aber die Reaktionstheorie im Einzelfalle Geltung besitzt, das muß durch sorgfältige Analyse der Zusammensetzung des Blutes jedesmal erst geklärt werden, ehe Schlüsse auf das Bestehen bestimmter Blutveränderungen aus der Alveolargasanalyse gezogen werden.

Wir können es heute als feststehend ansehen, daß beim gesunden Menschen unter den gewöhnlichen äußeren Verhältnissen die Reaktionstheorie gilt. Ob unter extremen, aber noch im Rahmen des Physiologischen liegenden äußeren Bedingungen, z. B. bei sehr großen Schwankungen des Barometerdruckes, die strenge Gültigkeit der Reaktionstheorie angenommen werden kann, ist noch immer fraglich. Sicher kommen auch beim Gesunden Schwankungen in der „Empfindlichkeit" des Atemzentrums vor, die zu Schwankungen in der Feineinstellung der aktuellen Blutreaktion führen. Wir kennen solche Schwankungen mit den Jahreszeiten. Und wir wissen vor allem, daß im Schlaf mit ganz veränderter Einstellung der Atmungsregulation gerechnet werden muß. Daß aber bestimmte Erkrankungen die Feineinstellung der Blutreaktion durch die Atmung gewaltig verändern können, ist das gesicherte Ergebnis der Untersuchungen der letzten Jahre.

Wenn demnach heute die Reaktionstheorie der Atmungsregulation als das Kernstück der klinischen Fragestellung auf diesem Gebiete angesehen werden muß, so lautet doch die klinische Fragestellung nicht mehr dahin, auf welchem Wege im Einzelfalle der Organismus von dieser Atmungsregulation Gebrauch macht. Vielmehr war und ist vor allem die Frage zu beantworten, ob bei bestimmten Erkrankungen das Atemzentrum seiner Aufgabe, einer Konstanterhaltung der Blutreaktion nachkommt. Ist dies nicht der Fall, muß Art und Sitz der Störung näher untersucht werden. Schon jetzt haben sich durch diese Arbeitsweise verschiedene Formen von Atemstörungen abgrenzen und näher erkennen lassen.

Das alte klinische Problem der Acidose hat dadurch Leben und naturwissenschaftlich-mathematisch faßbare Gestalt bekommen. Der Gegenstand der Forschung hat sich zugleich mit diesem Ausbau der Fragestellung von der Bestimmung der Ventilationsgröße und der Zusammensetzung der Alveolarluft verschoben zu der Bestimmung der Blutzusammensetzung. Es gilt, die aktuelle Reaktion des Arterienblutes zu messen. Damit haben wir den Reiz ermittelt, der normalerweise die Tätigkeit der Atemzentren bestimmt. Wie das Atemzentrum auf diesen Reiz antwortet, erkennen wir dann aus der Zusammensetzung der Alveolarluft.

Nur die Kohlensäurespannung des Blutes kann durch die Atembewegungen geändert werden. Im übrigen regelt sich die Blutzusammensetzung unabhängig von der Atmung. Auch an das Säurebasen-Gleichgewicht des Blutes legt die Atmung mittels der Kohlensäurespannung nur die letzte bessernde Hand. Wenn beim Gesunden die Kohlenspannung sich nicht ändert, so ist uns dies im Rahmen der Reaktionstheorie nur ein Beweis dafür, daß unabhängig von der Atmung Regulationseinrichtungen bestehen, die das Gleichgewicht zwischen nicht gasförmig-flüchtigen Säuren und Basen in vollkommenster Weise aufrecht erhalten. In der Tat wird im Blute nicht nur die Summe der sauren und basischen Valenzen, sondern auch der Gehalt an jedem einzelnen der sauren und basischen Ionen auf das sorgfältigste konstant erhalten. Drei Reihen von Vorgängen sind für diese Konstanz der Ionen von Bedeutung. Einmal ist es die Zusammensetzung der zugeführten Nahrung, in zweiter Linie sind es innere Stoffwechselvorgänge des Körpers, die zu normalen oder pathologischen, intermediären oder endgültigen Stoffwechselprodukten von saurem oder basischem Charakter führen. Im Rahmen des intermediären Stoffwechsels muß auch der Möglichkeit der Ablagerung von Salzen mehr basischen oder mehr sauren Charakters in bestimmten Geweben gedacht werden. Schließlich greift als dritter Faktor die Tätigkeit der Ausscheidungsorgane, vor allem der Nieren, aber auch des Darmes, vielleicht in geringem Grade der Haut und der Drüsen in diese Regulationsvorrichtungen ein. Die Tätigkeit der Atmung kann als Teilstück im Rahmen dieser Ausscheidungsvorgänge gelten. Ebenso wie die Niere bestimmte Ionen nur dann aus dem Körper entfernt, wenn ihre Konzentration im Blute einen bestimmten Wert übersteigt, besitzt auch die Atmung für die Ausscheidung der Kohlensäure eine bestimmte Reizschwelle, bei der die Atmung in Gang kommt. Die Kohlensäure ist also nicht ein nutzloses Stoffwechselendprodukt, das baldmöglichst aus dem Körper entfernt werden muß. Sie ist für den Körper das unentbehrliche Hilfsmittel, um die Reaktion seines Blutes und seiner Gewebe auf einen konstanten, optimalen Wert einzustellen.

Mit dieser Erkenntnis ist die Physiologie der Atmung über ihr Teilgebiet hinausgewachsen und zu einem wichtigen Kernstück der Stoffwechselphysiologie geworden. Sie findet ihren Platz im Rahmen der Erforschung des Mineralstoffwechsels, dessen ungeheuer große praktisch klinische Bedeutung für alle Lebensvorgänge erst neuerdings durch die Anwendung physikalisch-chemischer Begriffe sich unserem Verständnis zu eröffnen beginnt.

Im Rahmen des Mineralstoffwechsels dient die Atmung zur Feinregulation des Säurebasen-Gleichgewichtes im Organismus. In allen wässerigen Lösungen ist ein kleiner Teil der Wassermoleküle in Ionen dissoziiert, in das positiv elektrisch beladene Wasserstoffion (H^+-Ion) und das negativ beladene Hydroxylion (OH^--Ion). Das Produkt der Konzentrationen beider Ionenarten ist in wässerigen Lösungen konstant gleich der Wasserkonstanten, die nur von der Temperatur abhängt. (Für wässerige Lösungen mit Kolloidgehalt, speziell für Eiweißlösungen ist diese Annahme nicht streng bewiesen.) Die Wasserkonstante ist sehr klein, bei 22° ist von je 555 Millionen Wassermolekülen immer nur ein einziges in seine Ionen zerspalten. Dennoch sind in 1 cmm Wasser immer noch 62 Milliarden Wasserstoff- und ebenso viele Hydroxylionen enthalten. Die saure oder basische Eigenschaft einer Lösung wird durch das

Verhältnis der Wasserstoff- zu den Hydroxylionen bestimmt. Überwiegen die ersteren, so reagiert die Lösung sauer, bei Überwiegen der Hydroxylionen dagegen reagiert sie basisch. Die Reaktionsvorrichtungen des menschlichen und tierischen Körpers sind nun so eingestellt, daß das Blut ganz schwach basisch reagiert, d. h. daß die Hydroxylionen ein wenig zahlreicher sind als die Wasserstoffionen. Da im Innern einer Lösung nach dem Gesetze der Elektroneutralität immer gleich viele positive und negative Ladungen der Teilchen, Ionen und Kolloidteilchen zusammengenommen, vorhanden sein müssen, bedeutet ein Überwiegen der negativ beladenen Hydroxylionen über die positiv beladenen Wasserstoffionen, daß von diesen Ionen abgesehen, etwas mehr positiv geladene andere Teilchen, Kationen, vorhanden sind als negativ geladene Anionen.

Die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtes zwischen der Konzentration der Wasserstoff- und Hydroxylionen ist eine der wichtigsten Aufgaben des tierischen Organismus. Sie erst ermöglicht ungestörten Ablauf aller Lebensvorgänge. Die Erhaltung eines konstanten Gehaltes an Wasserstoffionen, der Isohydrie der Körpersäfte, wird deshalb schon auf ganz primitiver Tierstufe erworben, ungleich früher in der Tierreihe als die Aufrechterhaltung konstanter Körperwärme, die Isothermie. Strenge Aufrechterhaltung der Isohydrie ist deshalb für den Organismus bedeutend wichtiger als die der Isothermie. Tatsächlich ist denn auch die Einstellung der Isohydrie viel besser gesichert als die der Isothermie. Die Bedeutung beider Regulationen liegt in ihrem Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Richtung chemischer Umsetzungen im Körper. Erhöhung der Temperatur des Gemisches, in dem eine Reaktion abläuft, beschleunigt die Geschwindigkeit des Ablaufs bei rein chemischen Prozessen in der Weise, daß bei Temperaturerhöhung um je 10° die Reaktionsgeschwindigkeit mindestens verdoppelt wird, im Maximum um das 3,5fache ansteigt (RGT-Regel). Auch die elektrolytische Dissoziation, die Zerspaltung der Moleküle in Ionen, wird, wie oben erwähnt, durch die Temperatur sehr stark beeinflußt. Noch viel bedeutungsvoller für den Ablauf vieler chemischer Reaktionen ist aber der saure oder basische Charakter der Lösung, in der sie abläuft. Eine sehr große Anzahl aller im tierischen Organsimus vorkommenden Reaktionen ist reversibel, d. h. diese können je nach den sonstigen Bedingungen in der einen oder in der anderen Richtung verlaufen und führen schließlich zu einem Gleichgewichte der Reaktionsprodukte, das durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt wird. Von der richtigen Einstellung solcher Reaktionsgleichgewichte hängt die ungestörte Funktion der Körpergewebe ab. Nicht nur das Leben und die Lebensäußerungen der Zellen selbst, sondern auch die Wirksamkeit der von den Zellen getrennten Fermente und Enzyme, der physikalisch-chemische Zustand aller kolloiden Substanzen, ja selbst so einfache chemische Vorgänge wie die Inversion des Rohrzuckers, sie alle werden beherrscht von dem Säuregrad der Lösung, in der sich die Reaktion abspielt. Den Angriffspunkt der Ionen auf die biologisch besonders wichtigen Kolloidteilchen sehen wir in den Phasengrenzflächen, deren Eigenschaften von ihrer elektrischen Beladung abhängen. Ein großer Teil der lebenswichtigen Bedeutung der Ionen steht in engem Zusammenhang mit ihrem Einfluß auf die elektrische Beladung der Phasengrenzen, das Phasengrenzpotential, mit ihrer Beeinflussung der Oberflächenspannung an der Phasengrenze und mit dem

Einfluß auf die Beziehungen der Phasengrenze zu dem Wasser des Dispersionsmittels, das als Hydratwasser in Beziehung zur dispersen Phase, dem Kolloidteilchen tritt.

Unter allen Ionenarten ist das Wasserstoffion wegen seiner großen Beweglichkeit und seiner kleinen Dimensionen, die besonders starke Annäherung der Kernladung an den Wirkungsort ermöglichen, weitaus das wirksamste. Nächst ihm nimmt auch das Hydroxylion eine Sonderstellung ein. Diese besonders große biologische Wirksamkeit beider Ionenarten erklärt es, warum der Körper auf gleichmäßige Einstellung ihrer Konzentration vor allem bedacht ist. Die durch die Atmung aus dem Körper zu entfernende Kohlensäure ist für unsere heutigen Vorstellungen nicht mehr das nutzlose Endprodukt, sondern das unentbehrliche Mittel, mit dessen Hilfe die Atmung dieses Ionengleichgewicht im Körper reguliert. Ein bestimmter Kohlensäuregehalt aller Gewebsflüssigkeiten ist notwendig, um die lebenswichtige Feineinstellung der Wasserstoffionenkonzentration aufrecht zu erhalten. Für diese Aufgabe ist die Kohlensäure besonders geeignet, weil sie in einer Lösung, in der gleichzeitig kohlensaure Salze zugegen sind, als (scheinbar) schwache Säure auch dann nur geringe Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration gestattet, wenn die Konzentration der freien Säure deutliche Schwankungen aufweist.

Lösungen, die bei Zusatz erheblicher Säure- oder Laugenmengen nur geringe Verschiebungen der aktuellen Reaktion, d. h. der Wasserstoffionenkonzentration gestatten, nennt man Pufferlösungen. Der Maßstab für den Pufferungsgrad ist die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration bei Zustaz einer bestimmten Säuremenge. Gute Pufferung zur Erhaltung konstanter Wasserstoffzahl bei allen Anforderungen des Stoffwechsels ist für die Körpergewebe besonders bedeutungsvoll. Unter allen Körperflüssigkeiten zeichnet sich das Blut durch eine ungeheuer wirkungsvolle Pufferung aus. Wie alle Flüssigkeiten verdankt auch das Blut, namentlich das Blutplasma, seine Pufferung der gleichzeitigen Gegenwart von schwachen Säuren und deren Salzen mit starken Basen. Der Gehalt an Phosphaten ist zu klein, als daß er bei der Pufferung des Blutes eine erhebliche Rolle spielen könnte. Die Pufferung des Plasmas ist vielmehr fast ausschließlich auf die gleichzeitige Anwesenheit von Bicarbonat und freier Kohlensäure zu beziehen. Der Pufferungsgrad ist dann am wirkungsvollsten, wenn die Konzentration an Bicarbonat und an Kohlensäure gleich groß ist. Die Bicarbonatpufferung des Blutes, so bedeutsam sie ist, darf in ihrer Bedeutung doch nicht überschätzt werden. Auch die Plasmaeiweißkörper spielen als Puffer eine ziemlich bescheidene Rolle. Daher kommt es, daß abgetrenntes Plasma oder Serum doch nur einen recht bescheidenen Pufferungsgrad besitzt. Die ganz ausgezeichnete Pufferung des Blutes verdankt es vielmehr den roten Blutkörperchen und in diesen dem roten Blutfarbstoff, der also nicht nur als Sauerstoffüberträger, sondern mindestens ebensogut für den Kohlensäuretransport und die Aufrechterhaltung konstanter Blutreaktion notwendig ist. Die Pufferung des Blutes beruht also auf seinem hohen Gehalt an Hämoglobin, Bicarbonat und Kohlensäure.

Unter Ausnützung dieser Eigenschaft des Blutes reguliert nun die Atmung die Wasserstoffionenkonzentration der einzigen Flüssigkeit, die allen Organen gemeinsam ist, nämlich des Arterienblutes, auf einen konstanten Wert.

Bei gegebenem Gehalt an Hämoglobin und Bicarbonat (Alkalireserve) verwirklicht die Atmung diese Aufgabe durch konstante Einstellung der Kohlensäurespannung. Beim Normalen kann die Kohlensäurespannung des Arterienblutes nach den tierexperimentellen Feststellungen von Krogh und nach neueren zahlreichen Untersuchungen am Menschen als identisch mit der Kohlensäurespannung der Alveolarluft angesehen werden. Der Austausch der Kohlensäure in den Lungen ist also so vollkommen geregelt, daß praktisch völliges Gleichgewicht der Gasspannungen erreicht wird. Sobald der Gasaustausch an dieser Stelle gestört ist, wird sich daraus eine Beeinträchtigung der Atmung ergeben müssen, die sich in einem Ungleichgewicht der Kohlensäurespannung der Alveolarluft und des Arterienblutes ausdrückt. Im Blute wird die Spannung höher sein als in den Alveolen. Um die Kohlensäurespannung des Arterienblutes trotz dieser Austauschstörung auf die Norm zu bringen, muß die Kohlensäurespannung der Alveolarluft unter die Norm herabgedrückt werden. Die Ventilationsgröße ist dann erhöht, was sich klinisch als Dyspnoe merkbar macht. Diese Form der Dyspnoe durch Störung des Gasaustausches in den Lungen grenzen wir als pulmonale Dyspnoe ab und sprechen von dieser Form der Dyspnoe dann, wenn die Kohlensäurespannung im Arterienblut hoch oder erhöht ist, während sie in den Lungenalveolen wesentlich niedriger als im Arterienblut, evtl. sogar unter die Norm herabgesetzt ist. Die Wasserstoffionenkonzentration des Arterienblutes kann bei dieser Form der Dyspnoe normal sein, wenn es der Atmung gelingt, die alveolare Kohlensäurespannung so weit herabzusetzen, daß trotz der Austauschstörung in den Lungen die arterielle Kohlensäurespannung normal ist. Wo die Atmung dieser Aufgabe nicht gewachsen ist, wird die Kohlensäurespannung des Arterienblutes abnorm hoch sein und dadurch die Blutreaktion nach der sauren Seite verschoben werden.

Von dieser Form der pulmonalen Dyspnoe durch Störung der Durchgängigkeit der Alveolarepithelien muß eine Dyspnoe durch Störung der Lüftung der Lungenbläschen abgegrenzt werden, wie sie vor allem aus mechanischen Gründen bei Verstopfung einzelner Lungenabschnitte, bei Kompression von außen her, sowie bei Stenose der oberen und tieferen Luftwege auftritt. Hier ist erhöhte mechanische Leistung der Atemmuskulatur erforderlich, um unter Überwindung des Hindernisses die normale Zusammensetzung der Alveolarluft zu wahren. Betrifft das Hindernis nur ein Teilgebiet der Luftwege, so kann durch übermäßige Lüftung der unbeschädigten Teile mangelhafte Lüftung der kranken bezüglich der Kohlensäure, nicht aber bezüglich des Sauerstoffs kompensiert werden.

Eine andere Form der Schweratmigkeit wird entstehen müssen, wenn die Blutzusammensetzung gestört ist und dadurch Verschiebungen in dem Gleichgewicht des Bicarbonat-Kohlensäure-Puffers auftreten. Diese durch Änderung der Blutzusammensetzung hervorgerufene Form der Dyspnoe bezeichnen wir als hämatogene Dyspnoe (Winterstein 472) und verstehen darunter einen Zustand, der teilweise mit dem in der Klinik früher als Acidose bezeichneten zusammenfällt. Beispiele dieser Art der Dyspnoe sind die diabetische, die urämische und wahrscheinlich die Sauerstoffmangeldyspnoe. Die Wasserstoffzahl des Arterienblutes ist nämlich bei konstanter Kohlensäurespannung nur dann die verlangte, wenn der freien Kohlensäure eine entsprechende Konzentration von Bicarbonat gegenübersteht. Die durch das Massenwirkungsgesetz geregelte

Abhängigkeit der Wasserstoffzahl von dem Verhältnis Bicarbonat: Kohlensäure soll später noch eingehender besprochen werden (S. 51). Sobald der Bicarbonatgehalt des Blutes vermindert ist, entsteht bei normaler Kohlensäurespannung eine zu hohe Wasserstoffionenkonzentration, eine zu saure Reaktion. Nur durch Einstellung einer abnorm niedrigen Kohlensäurespannung im Arterienblute kann dann die Wasserstoffzahl auf die Norm gebracht werden. Bei dieser Form der Dyspnoe ist also die Kohlensäurespannung nicht nur in den Alveolen, sondern auch im Blute abnorm niedrig. Der Bicarbonatgehalt beruht nun auf dem zur Kohlensäurebindung verfügbaren Überschuß basischer Valenzen, der sog. Alkalireserve des Blutes. Diese wird vermindert, sobald nichtflüchtige Säuren in abnormer Menge in das Blut eindringen und der gasförmig-flüchtigen Kohlensäure das Alkali wegnehmen. Diesen Vorgang nehmen wir bei der diabetischen Acidose als vorliegend an. Genau derselbe Zustand kann aber auch entstehen, wenn basische Valenzen in abnorm großer Menge aus dem Blute entfernt werden, sei es daß sie durch die Nieren oder andere Ausscheidungsorgane, vor allem durch den Darm, den Körper verlassen, oder daß sie abnorm reichlich in den Körpergeweben abgelagert werden. Die hämatogene Form der Dyspnoe ist also gekennzeichnet durch eine verminderte Alkalireserve des Blutes, die wir an dem verminderten Kohlensäuregehalt des Blutes bei Sättigung desselben mit Atmosphären bekannter Kohlensäurespannung erkennen. Indem wir Blut mit Atmosphären verschiedener, aber bekannter Kohlensäurespannung in Gleichgewicht bringen, können wir eine Kohlensäurebindungskurve gewinnen, die die Sättigung des Blutes mit Kohlensäure bei jeder beliebigen Spannung anzeigt. Diese Kurve gibt eindeutige Auskunft über die Art der vorliegenden Störung. Das Kennzeichen der hämatogenen Dyspnoe ist also eine Senkung der Kohlensäurebindungskurve des Blutes, ein Zustand, den wir als Hypokapnie bezeichnen. Normaler Verlauf der Kohlensäurebindungskurve heißt dann Eukapnie, abnorm hohe Lage Hyperkapnie des Blutes.

Vermehrte Ventilation der Alveolen wird auch dann eintreten müssen, wenn infolge erhöhter Tätigkeit der Körperzellen abnorm reichliche Mengen von Kohlensäure gebildet werden. Nur bei sehr reichlicher Lüftung der Alveolen kann dann die Kohlensäurespannung auf ihrem Normalwert erhalten werden. Diese Form von Schweratmigkeit infolge von vermehrter Kohlensäurebildung könnte man als Arbeitsdyspnoe bezeichnen. Sie ist gekennzeichnet dadurch, daß normale Kohlensäurespannung der Alveolen und des Blutes und normale Wasserstoffzahl infolge der vermehrten Kohlensäurebildung nur durch abnorm ausgiebige Atmung erreicht werden kann. Grundsätzlich dieselbe Form von Schweratmigkeit muß auftreten bei Einatmung kohlensäurehaltiger Gasgemische. Auch in diesem Falle bedarf es abnorm ausgiebiger Lüftung der Lungen, um die normale Kohlensäurespannung zu erhalten.

Arbeitsdyspnoe infolge vermehrter Kohlensäurebildung der Organe kann praktisch eigentlich nur auftreten bei schwerer Muskelarbeit. Bei der Muskelarbeit wird aber nicht nur eine abnorm reichliche Kohlensäuremenge gebildet, sondern es treten gleichzeitig intermediäre Stoffwechselprodukte von saurem Charakter auf, neben Phosphorsäure vor allem Fleischmilchsäure, die in erheblichen Mengen in das Blut übertritt und dort der Kohlensäure einen unter Umständen sehr erheblichen Teil ihrer Alkalireserve wegnimmt. Die Dyspnoe bei Muskelarbeit ist also keine reine Kohlensäuredyspnoe infolge von Mehrbildung,

sondern sie gehört vielmehr in das Gebiet der hämatogenen Dyspnoe durch Hypokapnie des Blutes.

Die Aufrechterhaltung konstanter Wasserstoffionenkonzentration des Blutes ist nicht Selbstzweck, sondern sie dient der Regulation der Reaktion der Gewebsflüssigkeit. Wo keine besonderen aktiven Triebkräfte zur Verfügung stehen, muß die Reaktion der Gewebsflüssigkeit überall etwas saurer sein als die Blutreaktion. Infolge dieses Konzentrationsgefälles dringt Kohlensäure und evtl. auch andere Säure aus den Geweben in die Blutbahn ein. Vereinzelt ausgeführte Messungen der Reaktion der Gewebssäfte scheinen darauf hinzuweisen, daß der Unterschied der Reaktion von Gewebe und Blut kein sehr großer ist, daß also auch im Gewebe der Austausch besonders der Kohlensäure sich sehr prompt vollzieht. Sicherlich kommen aber Störungen vor, die diesen Austausch erschweren und dadurch die Gewebsreaktion durch Säurestauung abnorm nach der sauren Seite verschieben. Solche Störungen können ihren Sitz in den Capillarwandungen, in den Lymphbahnen und in den Geweben selbst haben. Allzuviel ist darüber nicht bekannt. Handelt es sich um lokale Erschwerung des Austausches, so werden daraus auch nur örtliche Unregelmäßigkeiten der Gewebstätigkeit entstehen. Die Atmung im ganzen bleibt unbeeinflußt. Nur wenn sich infolge der erschwerten Austauschvorgänge pathologische Stoffwechselprodukte bilden, die in den Kreislauf gelangen, muß dadurch eine Änderung der Blutzusammensetzung hervorgerufen werden. Auch dann ergibt sich eine besondere Form der hämatogenen Dyspnoe.

Anders ist es nur, wenn die örtliche Störung der Gewebsatmung, d. h. des Gasaustausches zwischen Gewebe und Blut, eine besonders wichtige Stelle betrifft, nämlich die das Atemzentrum umspülende Gewebsflüssigkeit. Deren Reaktion ist es ja, wie wir heute annehmen, die die automatische Tätigkeit des Atemzentrums regelt. Liegen solche örtliche Störungen der Gewebsatmung im Atemzentrum vor, so wird bei normaler Blutreaktion die Reaktion der das Atemzentrum umspülenden Gewebsflüssigkeit abnorm sauer, der Reiz auf das Atemzentrum wird verstärkt, die Lüftung der Lunge erhöht, die Kohlensäurespannung der Alveolarluft und des Arterienblutes gesenkt und die Blutreaktion durch Ausschwemmung der Kohlensäure nach der alkalischen Seite verschoben. Die Säure der Gewebsflüssigkeit im Atemzentrum kann infolge der stärker basischen Blutreaktion unter vermehrtem Gefälle in das Blut diffundieren, und so wird schließlich in der Umgebung des Atemzentrums eine normale Gewebsreaktion hergestellt. Dabei ist die Reaktion des Blutes und entsprechend auch der übrigen Körpergewebe nach der alkalischen Seite verschoben. Die Atembewegungen erfüllen ihre Aufgabe einer konstanten Gewebsreaktion im ganzen Körper nicht mehr, sondern sorgen nur für konstante Gewebsreaktion in der Umgebung des Atemzentrums. Diese durch lokale Störung der Gewebsatmung in der Umgebung des Atemzentrums hervorgerufene Form der Dyspnoe bezeichnet man mit Winterstein als zentrogene oder cerebrale Dyspnoe. Das Kennzeichen der zentrogenen Dyspnoe ist also abnorm niedrige Kohlensäurespannung sowohl in den Lungenbläschen als im Arterienblute bei normaler Blutbeschaffenheit, bei Eukapnie des Blutes. Die Blutreaktion ist bei dieser Form der Dyspnoe nach der alkalischen Seite verschoben.

Die reine Form der cerebralen Dyspnoe muß auf lokale Veränderungen zurückgeführt werden. Man findet diese Störung bei Erkrankung der Hirngefäße

als ein manchmal recht frühes Zeichen cerebraler Arteriosklerose. Oder es können offenbar auch rein funktionelle, anatomisch nicht faßbare Anomalien der Gefäßfunktion eine Rolle spielen. Die Beobachtungen weisen darauf hin, daß bei Nierenkranken wie in anderen Arteriengebieten so auch in den die Medulla oblongata versorgenden Schlagadern Krampfzustände auftreten können, die vorübergehend die Blutversorgung dieser Gebiete stören, sich aber dann wieder lösen, ehe nicht wieder gut zu machende Veränderungen aufgetreten sind.

Von dieser rein cerebralen Dyspnoe durch Störung der lokalen Gewebsatmung lassen sich vorläufig solche Formen veränderter Einstellung der Atmungsregulation nicht abgrenzen, deren Ursache in einer Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gesucht werden muß. Letzten Endes handelt es sich ja wohl auch da meist um Beeinflussung der in den nervösen Zentren ablaufenden Stoffwechselvorgänge. Der Angriffspunkt solcher Beeinflussung der Atmungsregulation ist also von der Gewebsflüssigkeit noch um einen Schritt zentraler in das nervöse Gewebe selbst verlegt. Wir wissen, daß bestimmte Pharmaca die Empfindlichkeit des Atemzentrums ändern, indem sie teils erregend, teils lähmend auf die Atmung wirken. Auch psychische Einflüsse und Schmerzreize wirken auf die Atmung ein. Im Schlaf ist die Atmung herabgesetzt. Nur wo man die Ursache der geänderten Atmungsregulation in solchen Fällen kennt, kann man sie von der oben gekennzeichneten rein zentrogenen Atemstörung abgrenzen. Die objektiven Erscheinungen sind dieselben in beiden Fällen: Änderung der Kohlensäurespannung in Alveolen und Blut im selben Sinne und Ausmaße bei Eukapnie des Blutes.

Störung der lokalen Blutversorgung des Atemzentrums kann unter bestimmten Bedingungen zum Auftreten periodischer Atmung führen. Nach allem, was wir über diese in ihrem Wesen noch immer nicht ganz aufgeklärte Atemstörung wissen, ist Sauerstoffmangel der entscheidende Faktor für ihre Entstehung. Sobald infolge mangelnden Sauerstoffs erhebliche Mengen saurer, unvollständiger Oxydationsprodukte entstehen, ist nicht mehr die Kohlensäure der einzige Atmungsreiz. Während der Zeit tiefer Atemzüge werden die sauren Zwischenprodukte durch vermehrte Sauerstoffzufuhr und vermutlich auch durch gleichzeitige Besserung des Blutumlaufes rasch beseitigt, der durch sie gesetzte Extrareiz fällt weg und das Atemzentrum ruht, weil die Kohlensäurespannung allein infolge der erhöhten Atmung unter den Schwellenwert gesunken ist. Nach mehr oder weniger langer Pause der Atmung haben sich wieder saure Produkte in hinreichender Menge gebildet, um zusammen mit der Kohlensäure die Wasserstoffzahl der das Atemzentrum umspülenden Gewebsflüssigkeit über den Schwellenwert zu heben. Dann setzt erneut eine Atemperiode ein. Haldane vergleicht die Rolle der Kohlensäure bei der normalen Atmung mit dem Schwungrad der Dampfmaschine, das für gleichmäßigen Gang sorgt. Fällt dieses Schwungrad aus, so wird der Gang unregelmäßig, stoßweise erfolgen, wie bei der periodischen Atmung, wenn an Stelle der Kohlensäure die rasch gebildeten und ebenso rasch beseitigten sauren Zwischenprodukte die Atmungsregulation übernehmen.

Die kardiale Dyspnoe muß in ihrer typischen Form ebenfalls im wesentlichen auf Störungen in der Blutversorgung des Atemzentrums bezogen werden und kann deshalb als Spezialfall zentrogener Dyspnoe gelten. Die Verlangsamung des Blutstroms im nervösen Zentralorgan genügt den Stoffwechsel-

bedürfnissen nicht. Vor allem dürfte die Abgabe der Kohlensäure aus dem Gewebe an das Blut leiden. Das Venenblut verläßt die Gewebe abnorm reich an Kohlensäure. Die hohe Kohlensäurespannung des Venenblutes treibt die Kohlensäurespannung im Gewebe in die Höhe. Es handelt sich also um eine cerebrale Kohlensäuredyspnoe. Der Unterschied gegenüber den zuvor besprochenen Formen von Dyspnoe liegt in der Tatsache, daß der verlangsamte und ungenügende Blutumlauf nicht nur im Atemzentrum anzunehmen ist, sondern alle Körpergewebe ziemlich gleichmäßig betrifft. Es kommt also zu Anhäufungen von Kohlensäure, zu Verschiebung der Gewebsreaktion nach der sauren Seite überall im Körper. Die Möglichkeit, durch Senkung der arteriellen Kohlensäurespannung unter die Norm das Gefälle der Kohlensäure vom Gewebe zum Blut zu erhöhen, ist anscheinend bei Herzkranken oft nicht gangbar. Neben der Kohlensäureanhäufung kann aber bei der kardialen, zirkulatorischen Dyspnoe auch eine Sauerstoffverarmung der Gewebe auftreten. Diese muß, wenn sie erhebliche Grade erreicht, zum Auftreten intermediärer, saurer Stoffwechselprodukte führen. Dadurch wird die Blutzusammensetzung geändert, die Alkalireserve vermindert und der zirkulatorischen cerebralen Komponente der Dyspnoe wird sich eine hämatogene zugesellen. Schließlich wissen wir, daß bei vielen Kreislaufkrankheiten, ganz besonders aber bei Mitralfehlern der Gasaustausch in der Lunge stark behindert ist, einmal durch die Verlangsamung des Blutstroms im kleinen Kreislauf, dann durch Behinderung der Atmung infolge der Blutstauung in der Lunge und schließlich vielleicht auch durch Änderung in der Durchgängigkeit der Alveolarepithelien. Als dritte wichtige Komponente der kardialen Dyspnoe wird dann also auch ein pulmonales Moment hinzutreten. Die Bedeutung dieser drei Komponenten der kardialen Dyspnoe kann von Fall zu Fall wechseln. Sie läßt sich durch Analyse der in Betracht kommenden Faktoren ermitteln. Es wird eine wichtige Aufgabe der Klinik sein, den schematischen und sicher oft zu Unrecht gebrauchten Begriff der kardialen Dyspnoe in seine Komponenten aufzulösen und dadurch die Ursache der Dyspnoe im Einzelfalle klarzustellen.

Störungen der normalen Atembewegungen können sich demnach ergeben durch Änderungen in der Zusammensetzung der geatmeten Luft. Bei Zumischung mäßiger Kohlensäuremengen zur Atmungsluft werden die Atembewegungen so weit vertieft, daß trotzdem die Luft der Lungenbläschen normale Zusammensetzung behält. Bei erheblichem Sauerstoffmangel ist die Atmungsregulation keine so direkte, es kommt erst zu Veränderung im Atemzentrum, sekundär zu solchen des Blutes, zu Hypokapnie. Die Mehratmung wird centrogen in Gang gebracht und hämatogen fixiert. Auch bei Hindernissen in den zuführenden Luftwegen wird die Atmung bestrebt sein, trotzdem die durchschnittliche Zusammensetzung der Lungenluft auf den Normalwert zu bringen.

Bei Erschwerung der Austauschvorgänge in den Lungen, der reinen Form pulmonaler Dyspnoe, wird die Zusammensetzung der Alveolarluft pathologisch sein, um die Gasspannung des Arterienblutes normal zu halten. Die Störung ist gekennzeichnet durch normale Gasspannung des Arterienblutes und veränderte Zusammensetzung der Lungenluft, namentlich durch Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung.

Bei Änderung im Säurebasen-Gleichgewicht des Blutes entsteht hämatogene Dyspnoe. Wegen der verminderten Alkalireserve des Blutes kann

die Wasserstoffzahl des Blutes nur dann den richtigen Wert haben, wenn die Kohlensäurespannung des Arterienblutes und auch der Alveolarluft abnorm tief eingestellt ist. Das Kennzeichen dieser Form der Dyspnoe ist also gleich starke Herabsetzung der Kohlensäurespannung in Alveolen und Arterienblut, verminderte Alkalireserve des Blutes und normale Wasserstoffionenkonzentration des Arterienblutes.

Bei Verlangsamung des Blutumlaufs kommt es zu Kohlensäurestauung und Sauerstoffmangel im Gewebe. In der Umgebung des Atemzentrums führt diese zu einer Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite, wodurch das Atemzentrum zu erhöhter Tätigkeit angeregt wird. Die Kompensation der Störung durch Senkung der arteriellen Kohlensäurespannung ist anscheinend nicht immer gangbar. Außerdem besteht die Möglichkeit einer Änderung der Blutzusammensetzung infolge Asphyxie des Gewebes und die Möglichkeit einer Störung des Gasaustausches in den Lungen durch verlangsamte Blutströmung im kleinen Kreislauf. Gasspannung und Gasbindungsfähigkeit an den verschiedenen für die Atmungsregulation bedeutungsvollen Stellen wird also bei der zirkulatorischen Dyspnoe keine einheitlichen Veränderungen aufweisen.

Rein lokale Störungen des Gasaustausches zwischen dem Blut und der das Atemzentrum umspülenden Gewebsflüssigkeit sind die Ursache der centrogenen cerebralen Dyspnoe. Sie können durch lokale Gefäßveränderungen oder Wandveränderungen der Capillarendothelien entstehen. Auch Störungen der Austauschvorgänge zwischen der Gewebsflüssigkeit und den für die Atmungsregulation verantwortlichen Geweben müssen ähnliche Störungen hervorrufen. Ebenso wird ein geänderter Chemismus der nervösen Zentren selbst, eine als Änderung der Reizbarkeit bezeichnete Erscheinung, sich klinisch in derselben Weise äußern müssen. Diese centrogene, cerebrale Form der Atemstörung zeigt sich in Verschiebung der normalen Reaktion des Arterienblutes. Es handelt sich um falsche Einstellung der Kohlensäurespannung, die bei normaler Blutzusammensetzung doch nicht auf normale Werte eingestellt ist, bei Störungen der Eukapnie des Blutes sich nicht diesen Störungen entsprechend verschiebt.

Zur Analyse einer Atemstörung sind also recht zahlreiche einzelne Feststellungen erforderlich. Zunächst ist festzustellen, welche Zahl und Tiefe die einzelnen Atembewegungen besitzen und welche Schwierigkeiten etwa der Bewegung der Luft bei der Atmung entgegenstehen. Dann ist die Ventilationsgröße zu ermitteln, d. h. die Menge der in der Zeiteinheit ein- und ausgeatmeten Luft. Den Wirkungsgrad der Atembewegungen mißt man an der Zusammensetzung der Alveolarluft, die am Ende der Ein- und am Ende der Ausatmung bestimmt werden sollte. Vor allem interessiert bei dieser Analyse die Kohlensäurespannung. Nur unter besonderen Verhältnissen ist außerdem auch der Teildruck des Sauerstoffs in den Lungenbläschen von Bedeutung. Nächstdem ist der Analyse der Blutzusammensetzung besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Zwei voneinander unabhängige Bestimmungen müssen im Blute unbedingt vorgenommen werden. Einmal ist die Spannung der Kohlensäure, ihr Teildruck im Arterienblute zu ermitteln, entweder direkt oder aus dem Kohlensäuregehalt des nicht mit Luft in Berührung gekommenen, direkt entnommenen Arterienblutes. Zweitens aber muß auch die Kohlensäurebindungsfähigkeit, die Alkalireserve ermittelt werden, am besten in Form einer Kohlensäurebindungskurve,

die neben den für die Analyse der Atmungsregulation unentbehrlichen noch eine Menge sonstiger nützlicher und bedeutungsvoller Aufschlüsse liefert. Aus beiden Größen läßt sich mit Hilfe der Formel von Henderson - Hasselbalch die Wasserstoffionenkonzentration des Arterienblutes berechnen. An Stelle einer der beiden vorgenannten Größen kann man aber auch die Wasserstoffzahl des Arterienblutes bei seiner ursprünglichen Kohlensäurespannung direkt messen und aus je zwei der so gemessenen Größen die dritte errechnen. Es ist lediglich eine Frage der Genauigkeit und Handlichkeit, welche Messung sich empfiehlt. Für bestimmte Fragestellungen ist neben der Kohlensäurebindung auch die Sauerstoffbindungskurve des Blutes von größtem Interesse. Auch aus ihr kann man nach der Formel von Peters - Barcroft die aktuelle Blutreaktion ermitteln. Damit sind die augenblicklich für eine Analyse der Atmungsregulation zugänglichen Bestimmungen zur Hand. Sie ermöglichen in den meisten Fällen restlose Aufklärung über die Art einer vorliegenden Störung. Daß daneben auch die Verhältnisse der Gasbindung und Gasspannung in den Geweben und die Gewebsreaktion großes praktisches Interesse beanspruchen, ist selbstverständlich. Es ist zu hoffen, daß mit Ausbildung geeigneter Methoden zu deren Bestimmung noch viele wertvolle Aufschlüsse über die innere Atmung zu gewinnen sind. Aber auch jetzt schon verdankt die Klinik die weitgehende Aufklärung dieses schwierigen Gebietes, die erst in den letzten Jahren geglückt ist, ausschließlich der zielbewußten Anwendung exakter physikalisch-chemischer Vorstellungen und Arbeitsmethoden.

II. Theorie und Technik.

1. Die Gewinnung und Analyse der Alveolarluft.

Der Wirkungsgrad der Atmung bemißt sich nach der Zusammensetzung der Alveolarluft. Über die Tätigkeit der Atmungsregulation kann nur dann etwas ausgesagt werden, wenn es gelingt, die Zusammensetzung reiner Alveolarluft zu bestimmen. Die Aufgabe besteht also darin, diese zu gewinnen ohne Beimengung anderer Luft, vor allem der in dem schädlichen Raum enthaltenen, und so zu gewinnen, wie sie bei natürlicher Atmung zusammengesetzt ist. Während einer Atmungsperiode schwankt die Zusammensetzung der Alveolarluft regelmäßig um einen bestimmten Mittelwert. Mit Beginn der Einatmung tritt zunächst Luft aus dem schädlichen Raum in die Alveolen zurück. Sie besteht aus dem letzten Anteil der vorangehenden Ausatmung, also aus fast reiner Alveolarluft. Während dieser Zeit der Atemphase nimmt die Kohlensäurespannung noch zu, die Sauerstoffspannung ab, da dauernd neues venöses Blut durch die Lungenarterie zuströmt und mit der Luft in Gasaustausch tritt. Bald beginnt dann atmosphärische Luft nachzuströmen und sich der Alveolenluft beizumengen. Der Kohlensäuregehalt sinkt, die Sauerstoffmenge steigt und diese Erneuerung der Alveolarluft erreicht ihr Maximum am Ende der Inspiration. Mit Beginn der Exspiration tritt keine frische Luft mehr in die Alveolen ein, während der Gasaustausch mit dem Blute sich weiter fortsetzt. Von dem Augenblick des Endes der Inspiration an beginnt also der Kohlensäuregehalt der Alveolarluft wieder anzusteigen, der Sauerstoffgehalt zu sinken.

Da die in den Alveolen enthaltene Luftmenge abnimmt, steigt die prozentuale Zumischung der Blutgase zunächst an. Bald aber nähert sich der Teildruck der Gase in der Alveolarluft dem im Venenblute herrschenden, das Druckgefälle nimmt ab und das Blut kann weniger lebhaft seine Gase austauschen, so daß die Geschwindigkeit der Änderung in der Zusammensetzung der Lungenluft wieder abnimmt [Krogh und Lindhard (272)]. Der ganze Ablauf dieser Schwankungen kann nur mit sehr umständlichen Verfahren und unter Einführung rechnerischer Korrekturen ermittelt werden. Für praktische Zwecke genügt es, theoretisch über diesen Ablauf unterrichtet zu sein und einfach einen mittleren Wert zu bestimmen. Dies geschieht entweder als Durchschnittsprobe, die bei mittlerer Atemstellung entnommen wird, oder als arithmetisches Mittel zweier Proben, die am Ende der In- und am Ende der Exspiration entnommen werden.

Die Berechnung der Zusammensetzung der Alveolarluft aus einer Analyse des Gasgehaltes der gesamten Exspirationsluft hat damit zu rechnen, daß in der Exspirationsluft diejenige Menge atmosphärischer Luft enthalten ist, die den schädlichen Raum in Mund, Nase, Luftröhre und Bronchien erfüllte und nicht mit dem Blut in Gasaustausch getreten ist. Aus Menge und Zusammensetzung der Exspirationsluft läßt sich die Zusammensetzung der Alveolarluft dann berechnen, wenn man die Größe des schädlichen Raumes kennt. Das auf dieser Überlegung beruhende, besonders von Zuntz, Löwy und ihren Mitarbeitern ausgearbeitete Verfahren zur Analyse der Alveolarluft führte deshalb zu unzureichenden Ergebnissen, weil es nicht möglich ist, einen bestimmten Wert für die Größe des schädlichen Raumes in die Rechnung einzusetzen. Der dadurch gemachte Fehler ist so groß, daß das Verfahren heute als unbrauchbar aufgegeben ist. Frühere und eigene Versuche über die Größe des schädlichen Raumes faßt Siebeck (407) folgendermaßen zusammen: „Der schädliche Raum, der lediglich eine Größe der Berechnung ist, ist bei ruhiger Atmung bei der gleichen Versuchsperson konstant, bei verschiedenen Individuen aber verschieden. Das Atemvolumen hat keinen sicher nachweisbaren Einfluß auf den schädlichen Raum. Bei erniedrigter Mittellage ist der schädliche Raum kleiner, bei erhöhter größer als bei gewöhnlicher Atmung (Beteiligung der Bronchien an den Atembewegungen?). Bei Arbeitsdyspnoe ist der schädliche Raum vergrößert. Bei Einatmung von Kohlensäure wird der schädliche Raum kleiner (Verengerung der Bronchiallumina). Die Bestimmungen der Alveolenluft, in denen ein allgemeiner, konstanter Wert für den schädlichen Raum zugrunde gelegt wird, sind unsicher.“ Da diese Ergebnisse Siebecks neuerdings von allen Seiten bestätigt wurden (Douglas und Haldane), kann die Zusammensetzung der Alveolarluft aus der Exspirationsluft nicht mit ausreichender Genauigkeit berechnet werden.

Der große Fortschritt in der Analyse der Atemmechanik beginnt mit der Angabe einer direkten Methode zur Gewinnung reiner Alveolarluft durch Haldane und Priestley (170). Zur Analyse wird eine Probe des letzten Anteiles einer kräftigen Exspiration benützt, nachdem durch den lebhaften Exspirationsstoß der schädliche Raum ausgespült ist.

Zur Gewinnung der Alveolarluft dient ein Gartenschlauch von $2^1/_2$ cm Durchmesser und über 1 m Länge, dessen eines Ende mit einem gläsernen Mundstück versehen ist, während das andere frei endigt oder mit einem Spirometer verbunden wird. Dicht hinter

dem Mundstück ist der Schlauch angebohrt und die Zapfstelle luftdicht mit einem Gasrezipienten zur Aufnahme der Luftprobe verbunden. Die Versuchsperson setzt sich bequem und atmet einige Zeit ganz normal. Genau am Ende der normalen Ein- und Ausatmung atmet sie auf Kommando rasch und sehr tief durch das Mundstück aus und verschließt dieses sofort mit der Zunge. Durch Öffnen des Hahns am Rezipienten wird Luft dicht hinter dem Mundstück abgesogen und analysiert. Das Mittel einer Inspirations- und einer Exspirationsprobe wird als mittlere Zusammensetzung der trockenen Alveolarluft angenommen. Der exspiratorische Wert für Kohlensäure liegt 1—3.5, selten 5 mm höher als der inspiratorische [Jenni (254)].

Das Wesentliche des Verfahrens beruht in dem kurzen, scharfen Exspirationsstoß zu Beginn des Versuches. Durch diesen wird der schädliche Raum gründlich ausgewaschen und eine Menge reiner Alveolarluft in den schädlichen Raum getrieben, wo sie der weiteren Einwirkung der Blutgase entzogen ist. Bei Fortsetzung der Ausatmung gelangt nunmehr zunächst nur noch diese Luft in den Schlauch. Ihre Zusammensetzung entspricht der gesuchten. Haldane und Priestley haben festgestellt, daß die Zusammensetzung die gleiche ist, ob nur ein normaler oder ein sehr tiefer Atemstoß ausgeatmet wird. Siebeck (406) hat die Verhältnisse näher untersucht und festgestellt, daß der durchschnittliche Gehalt an Inspriationsluft in je 100 ccm der Exspirationsluft von dem vierten 100 ccm an annähernd konstant ist, daß es also zur Alveolarluftbestimmung nach Haldane genügt, wenn mit dem scharfen Exspirationsstoß mindestens 350 ccm ausgeatmet werden. Diese Feststellung wurde von Schall (400) bestätigt. An Stelle des auf anatomischen Messungen beruhenden Begriffes des schädlichen Raumes, dessen Größe zu etwa 200 ccm angegeben wird, setzt Siebeck (408) den funktionellen Begriff des Reduktionsvolumens, d. h. desjenigen vorwiegend in den oberen Luftwegen befindlichen Gasvolumens, das bei der Ausatmung zuerst ausgetrieben wird und dessen Zusammensetzung nicht der Alveolarluft entspricht.

Das Verfahren setzt eine aktive Mitwirkung der Versuchsperson voraus. Manche Menschen, vor allem Kinder und viele dyspnoische Kranke sind nicht imstande, die ausreichende Menge von 350 ccm mit scharfem Atemstoß zu exspirieren. Benommene Kranke sind für die Methode nicht verwendbar. Ein gewisses Mindestmaß von Intelligenz von seiten der Versuchsperson ist erforderlich. Bei ausreichender Aufklärung über den Versuch und geduldiger Übung habe ich aber auch in schwierigen Fällen meist ausreichend zuverlässige Bestimmungen erzielen können. Unbedingte Voraussetzung für die Anwendbarkeit des Verfahrens, ebenso wie für jedes andere ist es, daß die Versuchsperson nicht in Erwartung des Versuchs ihre Atemmechanik beeinflußt. Es wird sich ergeben, daß psychische Momente deutlichen Einfluß auf die Atmungsregulation haben. Am besten beobachtet man vor dem Versuch einige Zeit die Atembewegungen und gibt das Zeichen zu den Exspirationsstößen erst, wenn die Atmung sicher den gewöhnlichen Typus aufweist. Die Atmung fast aller Menschen ist nicht ganz regelmäßig, tiefere und flachere Atemzüge wechseln ab [Krogh und Lindhard (272)]. Dementsprechend wird die Zusammensetzung der Alveolarluft leichten Schwankungen unterliegen. Die dadurch bei ein und derselben Versuchsperson auftretenden Schwankungen der unter gleichen Bedingungen an verschiedenen Tagen gefundenen Werte werden von den meisten Untersuchern zu etwa 2 mm Kohlensäurespannung angegeben, womit unsere eigenen Erfahrungen übereinstimmen. Bei besonders ruhigen, mit der Methode sehr gut

vertrauten Versuchspersonen, die es verstehen, während der Untersuchung alle äußeren Reize tunlichst auszuschalten, gelingt es nach meiner Erfahrung in längeren Versuchsreihen Werte zu gewinnen, die sich um nicht mehr als 1 mm Kohlensäurespannung unterscheiden. Schwerwiegender ist ein anderer Einwand. Selbst bei raschester Ausführung dauert der scharfe Exspirationsstoß eine merkliche Zeit, die Krogh und Lindhard bei J. L. zu 0,012 Minuten bestimmten. Während eines erheblichen Teils dieser Zeit ändert sich die Zusammensetzung der zur Analyse gewonnenen Luft noch durch Berührung mit den Blutgasen. Dieser wohl zuerst von Durig geäußerte Einwand ist jedoch beim ruhenden Menschen bei der Geschwindigkeit des ruhenden Gaswechsels nicht sehr erheblich. Anders ist dies bei dem stark erhöhten Gaswechsel bei schwerer Muskelarbeit. Dann erhält man wegen dieser Fehlerquelle für die Kohlensäure viel zu hohe, für den Sauerstoff viel zu niedrige Werte [Krogh und Lindhard (272)]. Bei manchen Krankheiten, besonders beim Lungenemphysem und bei dyspnoischen Herzkranken, ist die Luftzusammensetzung in den einzelnen Alveolen nach den Feststellungen Siebecks (408) keine einheitliche. Auch Sonne (425) hat darauf hingewiesen. Für die praktischen Bedürfnisse genügt es jedoch, wenn man die analysierte Luftprobe als eine Durchschnittsprobe ansehen darf, die in ihrem Gasgehalt der durchschnittlichen Zusammensetzung der Gase des arteriellen Blutes entspräche. Ob dies speziell bei den genannten Krankheiten ausreichend zutrifft, ist nach den Untersuchungen Siebecks zweifelhaft. Um die Verhältnisse durch die Bezeichnung klar auszudrücken, ist es gut, die nach Haldane - Priestley gewonnene Luftprobe als „exspirierte Alveolarluft“ zu bezeichnen und mit der wahren Alveolarluft nicht ohne weiteres gleich zu setzen [Krogh und Lindhard (272)].

Durch Analyse der so gewonnenen Luftprobe ermittelt man den prozentualen Gehalt der trockenen Alveolarluft an Sauerstoff und Kohlensäure. Aus ihr errechnet man den Partialdruck dieser Gase in der mit Wasserdampf gesättigten Luft der Alveolen aus dem Barometerstand, von dem 47 mm als Wasserdampfspannung bei 37° abgezogen werden müssen. Die vielfach übliche einfache Angabe des prozentualen Anteils dieser Gase ist für die Fragen der Atmungsregulation bedeutungslos, da der Gasaustausch mit dem Blute nicht von dem Prozentgehalt, sondern ausschließlich vom Teildruck dieser Gase abhängt.

An dem Verfahren von Haldane - Priestley sind verschiedene Modifikationen angebracht worden. Um der Versuchsperson ihre Aufgabe leichter erklären zu können und gleichzeitig die Stärke des Exspirationsstoßes besser wahrzunehmen, rät Plesch (372) an dem Analysenschlauche das Mundstück einer Kindertrompete anzubringen, die durch das Blasen zum Tönen gebracht wird. Der Verschluß des Mundstückes mit der Zunge ist nicht sehr zuverlässig. Morawitz und Siebeck (340) verbinden das Mundstück durch einen kurzen weiten Gummischlauch mit einer durchbohrten Platte, durch die hindurch die Versuchsperson atmet. Ein langes weites Glasrohr läßt sich mit einer Schiebevorrichtung luftdicht vor die Öffnung der Platte schieben, worauf kräftig in das Rohr exspiriert wird. Durch Zurückschieben des Rohres wird die Öffnung der Platte wieder freigegeben und zugleich das Rohrende abgeschlossen. Ich (433) habe dicht hinter dem Mundstück einen Metallhahn mit entsprechend weiter Bohrung eingefügt. Sonne (425) benützt statt des Mundstücks eine Gesichtsmaske, die Nase und Mund bedeckt, wodurch natürlich auch bei sehr dichtem

Anliegen der schädliche Raum sehr vergrößert wird. Das Ende der Maske ist mit einem nur 9 cm langen, 2 cm weiten Glasrohr verbunden, in dem die Schwingungen einer kleinen Watteflocke die Atembewegungen anzeigen. Während der forcierten Exspiration wird dann die Luftprobe aus der in der Mitte des Glasrohrs liegenden Zapfstelle entnommen. Die Entnahme muß vor Beendigung des Atemstoßes vollendet sein, da sonst wegen der Kürze des Glasrohres durch Diffusion, evtl. auch durch die neue Inspiration sich atmosphärische Luft der entnommenen Probe beimischen würde. Alle diese Modifikationen liefern nach Angabe der Verfasser mit der Originalmethode übereinstimmende Werte. Später kehrte Sonne (426) zu der ursprünglichen Methode von Haldane-Priestley zurück. Er läßt zunächst durch die Nase atmen, auf ein gegebenes Zeichen in den Schlauch exspirieren. An dessen peripherem Ende hat er hinter einem Ventil einen Gasbeutel angebracht, dessen Aufgabe nicht recht ersichtlich ist. Für solche Versuche, in denen bestimmte Gasgemische eingeatmet werden sollen, hat Yamada (473) in dem Institute von Asher eine Anordnung verwendet, bei der Ein- und Ausatmungsluft dem Mundstück auf getrennten Wegen zugeführt bzw. von ihm abgeleitet werden. Durch Ventile wird die Richtung der Luftströmung in den Schläuchen bestimmt. Die Analysenprobe wird hinter dem Exspirationsventil entnommen, nachdem entsprechend der Originalvorschrift von Haldane - Priestley kräftig exspiriert wurde. Da das Exspirationsventil bei dem Absaugen der Analysenprobe das Nachströmen frischer Luft in den Analysenraum gestattet, hat Yamada es nötig gefunden, hinter dem Exspirationsventil noch einen Hahn anzubringen, der ähnlich wie bei meiner Anordnung am Ende der Exspiration umgedreht wird und so den Analysenraum vollständig von dem Mundstück abschließt.

Verschiedene Modifikationen befassen sich mit dem Verfahren zur Analyse der entnommenen Luftprobe. Haldane und seine Mitarbeiter führen diese in einem Gasanalysenapparat aus, der auf dem Grundsatz der Hempelschen Büretten beruht und bei einer Analysenprobe von 10 ccm Ablesungen bis auf 0,01 ccm und durch Schätzung bis auf die Hälfte dieses Betrages, also auf 0,05 % gestattet. Eine noch größere Genauigkeit der Gasanalysen ist nur mit wesentlich komplizierteren und schwieriger zu handhabenden Apparaten erreichbar. Eine solche Anordnung ist neuerdings von Bramigk (58) auf Veranlassung von Cobet angegeben worden. Der Gebrauch solcher Apparate hat im vorliegenden Falle wenig Zweck, da die Fehlerbreite der Bestimmungen fast gar nicht von den doch nur geringen Ungenauigkeiten der Gasanalyse, sondern von den unvermeidlichen Schwankungen bei Entnahme der Alveolarluft herrührt. Heim (198) benützt zur Gasanalyse ein tragbares Gasinterferometer. Fridericia (132) hat einen ganz aus Glas bestehenden Apparat angegeben, der die Luftentnahme und Gasanalyse in einem einzigen Glasrohr bzw. einer Bürette vereinigt. Im Gebrauch dürfte der Apparat nicht wesentlich einfacher sein als die Originalanordnung. Henderson und Russell (211) gaben ein Verfahren an, das die Bestimmung der Kohlensäurespannung ohne Gasanalysenapparat mit gewöhnlichem Laboratoriumsmaterial gestattet. Statt des Quecksilberbehälters benützen Henderson und Russell eine aus drei zusammenhängenden Kugeln bestehende Pipette, die im ganzen ungefähr 150 ccm faßt. An der verengten Stelle zwischen unterster und mittlerer Kugel ist eine Marke angebracht. Das Volumen der beiden oberen und der unteren Kugel, je bis

zu der Marke, wird kalibriert. Die unterste Kugel wird nach unten durch einen Schlauch und einen dicht am Glas angesetzten Quetschhahn geschlossen. Die ganze Pipette ist von einem Wassermantel umgeben. Als Absorptionsflüssigkeit für die Kohlensäure dient etwa n/40 Barytlauge. Beim Versuch wird die ganze Pipette mit der Barytlauge gefüllt und das Ende der obersten Kugel in die Zapfstelle des Haldaneschen Analysenschlauchs eingefügt. Nach erfolgter kräftiger Exspiration wird durch Öffnen des Quetschhahns die Analysenprobe bis zur Marke in die beiden oberen Kugeln eingesaugt und einen Augenblick zugewartet, bis das Gas die Temperatur des Wassermantels angenommen hat. Nun wird das offene obere Ende der Pipette aus dem Analysenschlauch herausgenommen und rasch mit dem Finger verschlossen. Die Bürette wird umgestülpt und die Luftprobe 1—2 Minuten lang mit der Barytlauge geschüttelt, wobei ein starker Niederschlag von Bariumcarbonat entsteht. Die Barytlauge wird nun in ein trockenes Erlenmeyerkölbchen abgegossen und sofort verschlossen. Nach etwa zweistündigem Stehen hat sich das Bariumcarbonat völlig zu Boden gesenkt. Von der überstehenden klaren Flüssigkeit werden 10 ccm mit n/40 Salzsäure gegen Phenolphthalein titriert. Man kennt das Volumen der Luftprobe und der zur Absorption verwendeten Barytlösung. Aus dem Titrationsergebnis läßt sich die Menge der absorbierten Kohlensäure und daraus der Prozentgehalt der Luftprobe berechnen. Jenni (254) hat in dem Institute von Asher mit diesem Verfahren gearbeitet und Vorschriften zugefügt, die sich vor allem auf Herstellung und Aufbewahrung der Barytlauge beziehen. Nach Jenni stimmen die so erhaltenen Werte mit denen der Originalmethode überein. Dennoch ist Supersaxo (457) in dem Institute von Asher später wieder zur Analyse mit der Bunte-Bürette zurückgekehrt. Das Verfahren setzt erhebliche Fertigkeit in der Technik der Gasanalyse voraus und ist sicher schwieriger zu handhaben als die Analyse mit dem Apparate von Haldane. W. Trendelenburg (458) hat einen mit einfachen Laboratoriumsbehelfsmitteln gebauten Apparat angegeben, der auch zur Gasanalyse der Alveolarluft Verwendung finden kann.

Grundsätzlich abweichend von Haldanes Methode ist das Verfahren von Lindhard (289), der durch Ventile Ein- und Ausatmungsluft trennt und auf den eine Mitwirkung der Versuchsperson verlangenden für das Verfahren von Haldane-Priestley wesentlichen starken Exspirationsstoß verzichtet. Aus sehr zahlreichen einzelnen Exspirationen entnimmt Lindhard jedesmal eine kleine Gasmenge bei $^1/_3$ bis $^2/_3$ der Exspiration und glaubt, daß die so gewonnene Probe einen Durchschnittswert darstellt, der zugleich Unregelmäßigkeiten in der Tiefe der einzelnen Atemzüge ausschaltet. Die Versuchsperson atmet aus einem gut ausbalancierten Spirometer Luft von bekanntem Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt. Die Atmung geschieht durch einen Apparat mit Klappen und eine luftdichte, Nase und Mund abschließende Maske. Die ausgeatmete Luft geht durch ein Ventil direkt in die Atmosphäre. Der schädliche Raum wird durch die Maske um etwa 150 ccm vermehrt. Ein enges Bleirohr, das unmittelbar unter dem Ausatmungsventil endigt, führt zu einem Rezipienten, der mit Quecksilber gefüllt ist und so die Entnahme von Ausatmungs- (Alveolar-) Luft gestattet. Am Ende einer Ausatmung wird der Hahn des Rezipienten für einen Augenblick geöffnet, so daß etwas Quecksilber ausfließt, wodurch eine Luftprobe gerade unter dem Ausatmungsventil entnommen wird. In diesem Augenblick muß dies (nach der Annahme von Lindhard) reine Alveolarluft

sein. Dieses Vorgehen wird bei jedem zweiten oder dritten Atemzug wiederholt, bis 50 ccm entnommen sind. Sicher ist der tote Raum etwas vermehrt und wird nicht so rasch ausgewaschen wie unter gewöhnlichen Bedingungen, aber Lindhard glaubt (sic!), daß die Exspirationen der Versuchsperson groß genug waren, um ein zuverlässiges Ergebnis zu liefern.

Diese Annahme Lindhards trifft jedenfalls für viele Versuchspersonen nicht zu. Demnach erhält man sehr oft Gasproben, die stark mit atmosphärischer Luft untermischt sind, um so mehr, weil die Ventile nicht sicher vor der Zumischung von Einatmungsluft zu den Analysenproben schützen [Yamada (473)]. Dementsprechend fand Douglas (102, S. 347) in einer Versuchsreihe nur 4,99% Kohlensäure gegen 5,56 mit der Methode von Haldane - Priestley. Der schädliche Raum wird durch die Gesichtsmaske bei dem Verfahren von Lindhard nahezu verdoppelt, wodurch das Auswaschen sehr erschwert wird. Auch dadurch, daß Lindhard später die Öffnung des zur Gasentnahme dienenden Bleirohrs dicht an die Nase heranbrachte, wird dieser Mißstand nur sehr unvollkommen beseitigt. Auch wir haben deshalb bei Ventilmethoden, die nach dem Prinzip von Lindhard angeordnet sind, stets wesentlich zu niedrige Werte für die Kohlensäure erhalten. F. Loeb (292) hat auf Veranlassung von Zuntz ein ähnliches Verfahren ausgearbeitet und dabei Werte für die alveolare Kohlensäurespannung erhalten, die zweifellos zu niedrig sind und außerdem unter gleichen Versuchsbedingungen stärkere Schwankungen aufweisen als nach der Haldane - Priestley - Methode zu erwarten wäre. Wir erklären diese Abweichungen durch Mängel der Versuchstechnik. Auch Trendelenburg (458) hat gegen die Angaben von Loeb Bedenken geäußert und den Versuch gemacht, die Mängel durch geeignete Anordnung zu verbessern. Vor allem müssen die Ventile sehr leicht spielen, um keinen Zusatzwiderstand hervorzurufen. Man kann die Nase zur Ein-, den Mund zur Ausatmung, ein Nasenloch zur Ein-, das andere zur Ausatmung benützen, ausschließlich durch die Nase oder ausschließlich durch den Mund atmen. Die letzte Anordnung scheint die gangbarste zu sein. Die Vergrößerung des schädlichen Raumes wird durch geeignete Anordnung der Ventile möglichst verringert. Schall (400) hat auf Veranlassung Trendelenburgs diese Verhältnisse sehr genau untersucht und bei einzelnen Versuchspersonen Ergebnisse erhalten, die den Bestimmungen nach Haldane - Priestley nahekommen.

Offenbar waren auch die Tübinger Physiologen mit den Ergebnissen der reinen Ventilmethoden nicht zufrieden, da sie den Bedarf empfanden, ein Verfahren der Zusatzatmung auszuarbeiten. Bei diesem Verfahren entnimmt man nicht bei jedem Atemzug eine kleine Gasprobe, sondern etwa bei jedem dreißigsten je 10 ccm. Dieser dreißigste Atemzug wird nun von der Versuchsperson ein wenig in der Weise abgeändert, daß unmittelbar am Ende der gewöhnlichen Atmung ein ganz kleiner Exspirationsstoß angeschlossen wird, von höchstens etwa 200 ccm Atemluft (Zusatzatmung), etwa so wie beim Hüsteln üblich. Selbstverständlich darf vor diesem Atemzug nicht etwa verstärkt eingeatmet werden, was ohne weiteres zu vermeiden ist. Darauf verschließt man mit der Zunge das Mundstück bis die 10 ccm Probeluft abgesaugt sind. Grundsätzlich verwandt ist das Vorgehen von Boothby und Peabody (56), die auf ein Zeichen das Doppelte der gewöhnlichen, 300—400 ccm betragenden Atemluft ausatmen lassen und ohne Anwendung von Ventilen die Luftprobe aus dem Ende dieser

Ausatmungen entnehmen. Verzichtet man auf das Verfahren der Aufsammlung einer Durchschnittsprobe aus einer größeren Reihe von Atemzügen und nimmt man zur Analyse nur eine kleinere Gasprobe, etwa 10 ccm, so kann man die Analyse mit einer einzigen solchen Zusatzatmung ausführen. Dann nähert sich das Vorgehen mehr und mehr dem Verfahren von Yamada und damit der Originalmethode von Haldane - Priestley.

Der Vorteil, daß man eine aktive, einige Einsicht voraussetzende Mitwirkung der Versuchsperson bei den Ventilmethoden nicht braucht, entfällt bei dem Verfahren der Zusatzatmung, bei dem im Gegenteil besonders große Anforderungen an die Versuchsperson gestellt werden, die lange Zeit sehr gleichmäßig atmen muß und dazwischen immer wieder durch die kleinen Atemstöße gestört wird. Das Bedürfnis nach dem Verfahren der Zusatzatmung beweist eben nur, wie wenig befriedigend die Ergebnisse aller einfachen Ventilmethoden sind. Das einfachste und zuverlässigste Verfahren bleibt dementsprechend nach wie vor die Originalmethode von Haldane - Priestley, deren Genauigkeit für die meisten klinischen Zwecke ausreicht, deren Fehlerquellen genau bekannt sind und die bei den meisten Versuchspersonen ohne erhebliche Schwierigkeiten ausführbar ist.

Zur Bestimmung der Zusammensetzung der Luft, wie sie bei den natürlichen Atembewegungen in den Lungenbläschen enthalten ist, ziehen wir also nach wie vor die ursprüngliche Methode von Haldane - Priestley allen andern vor und halten sie für die zuverlässigste und leichtest ausführbare. In allen Fällen, wo diese Methode wegen technischer Schwierigkeiten keine einwandfreie Ergebnisse liefert, wie bei exzessiver Muskelarbeit und bei bestimmten Erkrankungen der Atmungs- und vielleicht auch der Kreislaufsorgane, lassen sich auch mit den anderen Verfahren keine wesentlich zuverlässigere Werte gewinnen. Die Analyse der Alveolarluft nach diesem Verfahren setzt uns in den Stand, festzustellen, in welcher Weise das Atemzentrum seiner Aufgabe zur Regelung der Lungenlüftung nachkommt, einer Aufgabe, die gerade darin besteht, die Zusammensetzung der nach diesem Verfahren gewinnbaren, sog. offenen Alveolarluft in einer bestimmten Weise zu regeln.

Auf Grund der tierexperimentellen Untersuchungen von Krogh (264—270), die durch zahlreiche Erfahrungen am Menschen gerade in den letzten Jahren bestätigt wurden, darf angenommen werden, daß die so ermittelte Spannung der Atmungsgase mit denen des durch die Lungenvenen die Lungen verlassenden arteriellen Blutes unter normalen Verhältnissen fast absolut übereinstimmen, indem die Kohlensäurespannung im Arterienblute nur unmerklich höher, die Sauerstoffspannung nur unmerklich niedriger ist als in den Alveolen. Wo also der Gasaustausch in den Lungen diesen Gesetzen folgt, gibt die Alveolargasanalyse zugleich ein Maß für die Gasspannung des Arterienblutes, d. h. desjenigen Blutes, das nach unsern Vorstellungen den Reiz für die Tätigkeit des Atemzentrums diesem übermittelt. Unter allen Umständen kann, wenn nicht Kohlensäure eingeatmet wird, die arterielle Kohlensäurespannung nicht niedriger sein als die alveolare. Letztere gibt demnach stets den niedrigsten möglichen Wert der arteriellen Kohlensäurespannung an.

Für manche klinische Fragestellungen hat sich nun das Bedürfnis herausgestellt, außerdem auch die Gasspannung im Blute der Lungenarterie zu kennen, also in einer Mischung aus dem Venenblute des gesamten Körpers. Für die

reine Physiologie der Atemmechanik hat zwar diese Analyse, wie wir sehen werden, wesentlich geringere Bedeutung, doch werden wir an ihr nicht vorbeigehen können. Ein brauchbares Verfahren für diesen Zweck hat Plesch (371) ausgearbeitet. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß der Lungenluftraum gewissermaßen nach außen erweitert wird, indem die Luftwege durch ein Gummimundstück mit einem System von einem oder zwei Gummiluftsäcken verbunden werden. Die Atembewegungen führen dann lediglich dazu, daß das Gasgemenge im Sack sich mit den Gasen der Lungenluft vollständig ausgleicht. Das ganze Gasgemisch setzt sich nach wenigen Atemzügen in Spannungsgleichgewicht mit dem Lungenblute.

Nach starker Ausatmung macht die Versuchsperson einen oder zwei Atemzüge aus einem etwa 10 Liter fassenden, mit reinem Stickstoff gefüllten Sack. Am Ende der Einatmung wird nach einem kleineren 3—4 Liter fassenden Sack umgestellt, der zuvor nur eine kleine Menge reinen Stickstoffs enthielt. In diesen Sack wird 5—15 Sekunden lang geatmet und dann eine Probe des Luftinhaltes dieses Sackes untersucht. Um völlige Ausgleichung der Gasspannung zu gewährleisten, kann der Versuch in der Weise wiederholt werden, daß der Inhalt im kleinen Sack belassen wird und nun am Ende der Exspiration vom großen zum kleinen Sack umgeschaltet wird. Dadurch wird ein Gasgemisch geatmet, das schon sehr nahezu die gesuchte Zusammensetzung hat. Für völligen Ausgleich der Kohlensäurespannung ist nach Plesch eine Versuchsdauer von etwa 40 Sekunden erforderlich, so daß es sich auf alle Fälle empfiehlt, den Versuch in der geschilderten Weise mehrfach wiederholen zu lassen, ehe man das Gasgemisch analysiert. Der einzelne Versuch darf nämlich nicht länger als etwa 15 Sekunden dauern, da er vor Vollendung eines ganzen Kreislaufs abgeschlossen sein muß, damit nicht dasselbe Blut zweimal mit dem Gasgemisch in Berührung kommt.

Ein ganz ähnliches Verfahren wie Plesch hat später Sonne (426) angewendet. Auch er läßt aus einem Gummibeutel mehrfach ein- und ausatmen und entnimmt aus dem zu dem Beutel führenden Verbindungsstück nacheinander mehrere Luftproben im Abstand von je fünf Sekunden. Durch passende Zusammensetzung der zuvor im Beutel enthaltenen Gasmischung läßt sich sehr rasch gleichmäßige Mischung erzielen, so daß etwa 25 Sekunden nach Beginn der Sackatmung etwa 10 Sekunden lang eine konstante Gasmischung gefunden wird, die als die gesuchte angesehen werden darf. Wie man sieht, ist die lange Dauer des Versuchs nicht unbedenklich. Bei sehr raschem Blutkreislauf, z. B. nach Muskelarbeit, kommt in dieser Zeit wahrscheinlich ein erheblicher Teil des Blutes wieder in die Lungen zurück, der schon einmal mit der Sackluft in Berührung war.

Christiansen, Douglas und Haldane (77) gehen von der Überlegung aus, daß es genügt, eine Zeit lang den Atem anzuhalten, um die Alveolarluft mit den Gasen des venösen Blutes in Spannungsgleichgewicht zu bringen. Nach maximaler Exspiration wird aus einem Beutel oder Spirometer mit geeigneter Luftmischung inspiriert, der Atem fünf Sekunden angehalten, rasch etwa ein Liter exspiriert, ähnlich wie bei dem Verfahren von Haldane-Priestley, eine Probe aus der zuletzt ausgeatmeten Luft analysiert, der Atem einige Sekunden weiter angehalten, wieder exspiriert und zuweilen noch eine dritte Probe genommen. Fridericia (133) bedient sich einer sehr ähnlichen Technik.

Zunächst hatten Christiansen, Douglas und Haldane versucht, einfach den Atem etwa 20 Sekunden lang anhalten zu lassen. Die Kohlensäurespannung der dann gewonnenen Alveolarluft war jedoch stets niedriger als die einer nach 30 Sekunden gewonnenen Probe. Obgleich die Blutmenge im Durchschnitt

40—60 Sekunden braucht, ehe sie in die Lunge zurückkehrt, glauben Christiansen, Douglas und Haldane doch, daß auf kurzen Wegen schon nach 20 Sekunden ein Teil des Blutes zur Lunge zurückfindet und die alveoläre Kohlensäurespannung vermehrt. Dennoch hat später Pearce (361) versucht, nach diesem Verfahren die venöse Kohlensäurespannung zu bestimmen, indem er 20 Sekunden den Atem anhalten läßt und dann die Alveolarluft nach Haldane - Priestley gewinnt. Die Praxis scheint ihm recht zu geben, denn nach den Feststellungen von Krötz (262) erhält man sehr gute Übereinstimmung mit den nach Plesch gewonnenen Werten. Redfield, Bock und Meakins (389) tragen der Tatsache Rechnung, daß der Atem nicht bis zur Erreichung vollen Gleichgewichtes mit dem Venenblut angehalten werden kann, ehe Blut zum zweiten Male in die Lunge zurückkehrt. Sie bestimmen durch Gasentnahmen zu verschiedenen Zeiten den Gang der Kohlensäureanreicherung in der Lunge und suchen durch eine verwickelte graphische Extrapolation den Endwert zu errechnen.

Während die Kohlensäurespannung des Arterienblutes normalerweise auf konstantem Werte gehalten wird, trifft dies für die Gase des Venenblutes nicht zu. Je nach der Menge der augenblicklich im Gewebe erzeugten Kohlensäure und nach der Geschwindigkeit des Kreislaufs wird der Abstand der venösen von der arteriellen Spannung verschieden groß sein. Man hat geradezu daran gedacht, den Unterschied in der Spannung der Kohlensäure im Arterien- und Venenblut unter Berücksichtigung des Gaswechsels als Maß der Kreislaufgeschwindigkeit zu benützen [Sonne (426)]. Porges, Leimdörfer und Markovici fanden bei der von ihnen verwendeten Methode von Plesch bei derselben Versuchsperson unter gleichen Versuchsbedingungen zur selben Tageszeit an verschiedenen Tagen Unterschiede der venösen Kohlensäurespannung bis zu rund 6 mm (377, Tab. IV, Schw. Ign.). Unsere eigenen Erfahrungen mit der Methode von Plesch stimmen damit durchaus überein (439). Auch Fridericia (133) gibt bei einer und derselben Versuchsperson an verschiedenen Tagen Unterschiede der nach seiner Methode ermittelten Kohlensäurespannung des Pulmonalarterienblutes von 6,6 mm an. Wenn Kauders und Porges (257) neuerdings angeben, mit der Methode von Plesch konstantere Werte als früher erhalten zu haben, so widerspricht dies den Erfahrungen aller anderen Untersucher, aber auch ihren eigenen früheren Befunden. Die Inkonstanz ihrer früheren Befunde suchen sie zu erklären, indem sie „ausdrücklich betonen“, daß in diesen Versuchen keine Rücksicht auf die Tageszeit, auf den Zustand der Verdauung u. dgl. genommen wurde (S. 387). Diese ausdrücklich betonte Behauptung steht aber im Widerspruch zu ihren eigenen Angaben, denn gerade in ihrer früheren Arbeit (377) kommen sie (S. 401) auf den Einfluß der Verdauung zu sprechen und sagen (S. 402): „Bei den folgenden Untersuchungen haben wir die Tageszeit des Versuchs so gewählt, daß immer ungefähr derselbe Einfluß der Verdauungstätigkeit zu erwarten war.“ Ich muß auch hier wieder, wie schon früher (437, S. 401 und 402 Fußnote) Behauptungen von Porges zurückweisen, mit denen er sein Verfahren zu rechtfertigen und Originalität des Verfahrens für sich zu beanspruchen sucht, während in den von ihm angezogenen Stellen, diesmal sogar seiner eigenen Arbeit, das Gegenteil seiner Angaben ausdrücklich ausgesprochen ist. Einzelne Versuchsreihen von Kauders und Porges, in denen die venöse Kohlensäurespannung zufällig nur mäßige

Schwankungen aufweist, beweisen nicht, daß dies bei allen Personen und jederzeit so ist.

Porges und seine Mitarbeiter haben, ausgehend von den Ergebnissen der englischen Physiologen, Alveolargasanalysen zur Feststellung der Tätigkeit des Atemzentrums benützt und dabei das Verfahren Haldanes durch die Methode von Plesch ersetzt. Den grundsätzlichen Unterschied beider Verfahren, daß im einen Falle die Gase des arteriellen, im andern die des venösen Blutes untersucht werden, haben sie in ihren ersten Mitteilungen nicht bemerkt. Daß sie grobe Ausschläge der Kohlensäurespannung auch mit ihrer Methode bemerken müssen, ist selbstverständlich, da ja die Gase des venösen Blutes von denen des arteriellen stark beeinflußt werden. Aber je nach der Kohlensäurebildung im Gewebe und nach der Geschwindigkeit des Blutstroms werden alle feineren Ausschläge in den am Venenblut ausgeführten Bestimmungen überdeckt werden (437, S. 402). Auch die letzte Verteidigung der Methode durch Kauders und Porges (257), die, wie gezeigt, zum Teil den Tatsachen schwere Gewalt antut und nach meiner Überzeugung vielfach abwegig ist, vermag die Bedenken nicht zu zerstreuen, die gegen die Anwendung des Verfahrens für die Zwecke bestehen, die Porges und seine Mitarbeiter bei ihren Versuchen verfolgten. Es handelt sich darum, die Einstellung der Tätigkeit des Atemzentrums zu messen, und die ist nun einmal darauf gerichtet, die Zusammensetzung der Alveolarluft konstant zu erhalten, selbstverständlich der Alveolarluft, die bei der natürlichen Atmung vorhanden ist, nicht derjenigen, die durch mehrfaches Ein- und Ausatmen einer abgeschlossenen Gasmenge künstlich hergestellt wird. Hat die nach der Methode von Haldane bestimmte „offene" Alveolarluft nicht die richtige Zusammensetzung, so ist irgend etwas an der Atmungsregulation in Unordnung und die weitere Aufgabe besteht dann darin, diese Störung aufzuklären. Der Überträger des Reizes von den Lungen zum Atemzentrum ist das Arterien-, nicht das Venenblut. Das Arterienblut tritt in Gasaustausch mit der das Atemzentrum umspülenden Gewebsflüssigkeit. Auch hier kann wieder eine Störung eintreten. Sicher ist die Zusammensetzung der das Atemzentrum umspülenden Gewebsflüssigkeit der letzte Reizüberträger auf das Atemzentrum, und es wäre erwünscht, auch über dessen Zusammensetzung etwas zu erfahren. Aber den Weg der Atmungsregulation konnten wir über die Lungen nur bis zum Arterienblut verfolgen. Vor der Gewebsflüssigkeit im Zentralnervensystem machen unsere Methoden zunächst noch Halt. Daß das die Gegend des Atemzentrums verlassende Venenblut in seinem Gasgehalt der Gewebsflüssigkeit näher kommt als das Arterienblut, ist unbestreitbar. Daß wir aber, wie Porges annimmt, durch Analyse der Gase des Pulmonalarterienblutes mehr über die Gewebsflüssigkeit im Atemzentrum erfahren als durch die Zusammensetzung des arteriellen Blutes, ist nicht anzunehmen. Das Blut im rechten Herzen ist eine Mischung aus den sehr verschieden zusammengesetzten Anteilen aller Körpergewebe. Wie man in dieser Mischung den einen Tropfen entdecken und analysieren soll, der aus dem Atemzentrum kommt, ist nicht erfindlich. Vor allem aber hat das Atemzentrum nicht den Selbstzweck, die Gewebsflüssigkeit seiner unmittelbaren Umgebung zu regulieren, sondern die Gewebsflüssigkeit des ganzen Körpers. Dazu steht ihm nur ein Weg zur Verfügung, die Regulation der einzigen Flüssigkeit, die im ganzen Körper gleich zusammengesetzt ist, des Arterienblutes. Mit diesen theoretischen Erwägungen

stimmt die Praxis überein, die dem Arterienblut entsprechende Kohlensäurespannung der Alveolarluft nach Haldane - Priestley ist konstant, die dem Venenblut entsprechende Kohlensäurespannung nach Plesch schwankt bei derselben Versuchsperson unter völlig identischen Bedingungen um sehr große Beträge. Die verwickelten Verhältnisse des Gasaustausches bei forcierter Atmung und bei willkürlichem Anhalten des Atems sind durch die Analysen von Haldane und seinen Mitarbeitern aufgeklärt worden. Bei der Analyse nach Plesch [Kauders und Porges (257)] wird das alles überdeckt und die Störung des Gasaustausches zwischen Arterienblut und Atemzentrum wird ebensowenig bemerkt wie die abnormen Stoffwechselvorgänge, die sich dabei im Atemzentrum abspielen.

2. Die Analyse des Blutes.

a) Die Kohlensäurebindungskurve.

Neben der Zusammensetzung der Alveolarluft ist vor allem die Beschaffenheit des Blutes für die Atmungsregulation von Bedeutung. Entsprechend der überragenden Bedeutung, die wir der Kohlensäure für die Atmungsregulation zuerkennen, müssen wir uns in erster Linie mit den Verhältnissen der Kohlensäurebindung im Blute befassen. Über diese unterrichtet uns eine Kohlensäurebindungskurve, die besagt, wieviel Kohlensäure bei bestimmter Kohlensäurespannung vom Blute gebunden wird. Eine Kohlensäurebindungskurve unterrichtet uns über die Bedingungen des Kohlensäuretransportes von den Orten höchsten Druckes im Gewebe, entsprechend einem Druckgefälle nach dem Blute und aus diesem heraus nach dem Orte des niedrigsten Kohlensäuredruckes in der Lungenluft. Die Bindungskurve belehrt uns also darüber, welche Kohlensäuremenge von einer bestimmten Blutmenge bei bestimmtem Druckgefälle vom Gewebe nach den Lungen befördert werden kann. Diese Fähigkeit hängt von der Neigung des Verlaufs der Kohlensäurebindungskurve ab. Je steiler die Kurve der gebundenen oder der Gesamtkohlensäure bei Zunahme der Kohlensäurespannung ansteigt, desto besser ist das Blut zur Aufgabe des Kohlensäuretransportes befähigt. Aber die Bindungskurve sagt noch mehr. Die gesamte bei einer bestimmten Spannung im Blute enthaltene Kohlensäure setzt sich zusammen aus der freien, rein nach physikalischen Gesetzen absorbierten Kohlensäure, deren Menge proportional dem Partiardruck steigt, und aus der gebundenen Kohlensäure, die als Bicarbonat zum Teil an Alkali gebunden, d. h. als Salz, zum größten Teil aber als dissoziiertes Bicarbonat zugegen ist. Der Gehalt an gebundener Kohlensäure drückt sich durch die Höhenlage der Bindungskurve, ihren Abstand von der Abscisse aus. Das durch die Höhenlage der Bindungskurve gekennzeichnete, zur Kohlensäurebindung verfügbare Alkali wird zuerst von Jaquet (252) 1892 als Alkalireserve bezeichnet. Diese wichtige Vorstellung und Bezeichnung ist dann längere Zeit in Vergessenheit geraten und tritt wohl zuerst wieder in derselben Bedeutung in einer Arbeit von van Slyke und Cullen (411) auf.

Schon die alten Physiologen, die sich zuerst mit diesen Fragen befaßten, erkannten, daß durch Titration des Blutes kein eindeutiger Maßstab für die Reaktion des Blutes zu gewinnen war. Die alten Verfahren der Titration des Blutes waren deshalb immer mit Mißtrauen betrachtet worden und kommen

heute praktisch nicht mehr in Frage; wenngleich manche mit diesen Verfahren erzielten Ergebnisse sich in der richtigen Linie bewegen. Sehr bald wurde deshalb der Kohlensäuregehalt des Blutes als Maßstab der Reaktion verwendet, indem man von Überlegungen ausging, die eben durch den Begriff der Alkalireserve ausgedrückt werden. Das Eindringen nichtflüchtiger Säuren in das Blut muß der schwächeren Kohlensäure ihre Alkalireserve wegnehmen und dadurch gebundene Kohlensäure aus dem Blute verdrängen. Der Grad der Verminderung der Alkalireserve dient als Maßstab für die Menge der eingedrungenen pathologischen Säuren. Man war sich von Anfang an darüber klar, daß die Bestimmung des gesamten Kohlensäuregehaltes nur dann einen Sinn hat, wenn sie bei einer bestimmten Kohlensäurespannung ausgeführt wird. Auf Grund von Überlegungen, die durch die moderne Forschung glänzend bestätigt wurden, wählten die ersten Untersucher die Bestimmung des Kohlensäuregehaltes im Arterienblute. Die so ausgeführten alten Untersuchungen liefern Ergebnisse, die auch heute noch als vollkommene Lösungen der gestellten Fragen gelten können. Walter (463) bestimmte 1877 in dem Laboratorium von Schmiedeberg den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes von Kaninchen vor und nach Säureinjektionen in klassischen Versuchen. Geppert (136) führte 1881 ebensolche Versuche an fiebernden Hunden durch. Von H. H. Meyer (332) wurden 1883 solche Veruche an Katzen und Hunden nach Vergiftung mit den verschiedensten Substanzen ausgeführt. Von Meyer stammt eine besonders klare, heute noch mustergültige Formulierung dessen, was uns die Bestimmung der Kohlensäurebindung leistet: „Wir kennen nur eine genau definierbare, meßbare und zweifellos hervorragend wichtige Funktion der Blutalkalescenz, nämlich die Bindung der Kohlensäure. Demnach scheint mir, bevor wir nicht exaktere Daten über Größe und Bedeutung der verschiedenartigen Komponenten der Blutalkalescenz besitzen, als einzig brauchbarer Maßstab und Indicator derselben die Kohlensäure, und zwar die gebundene Kohlensäure des Blutes betrachtet werden zu müssen. Nun ist aber bekanntlich die Menge gebundener Kohlensäure nicht nur abhängig von der Menge bindender Substanzen im Blute, sondern auch von der Temperatur und dem Partialdruck der Kohlensäure in demselben." Minkowski (337) hat 1885 bei Hunden die Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes im Arterienblute bei septischem Fieber und bei Überhitzung nachgewiesen und 1888 (338) als erster im Arterienblute eines menschlichen Diabetikers mit Acidose die Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes auf 17 und im Koma auf 3,34$^0/_0$ gefunden. Geppert und Zuntz (137) haben 1888 die Gase des Arterienblutes bei der Muskelarbeit ermittelt. Die namentlich bei H. Meyer klar formulierte Forderung, sich nicht mit einem Punkte der Kohlensäurekapazität des Blutes zu begnügen, sondern die Beziehungen zwischen Kohlensäuregehalt und Kohlensäurespannung in Form von Kohlensäurebindungskurven zu ermitteln, ist zuerst in einer Arbeit von Jaquet (252) 1892 verwirklicht. In der Arbeit finden sich mühsam aus zahlreichen Punkten zusammengesetzte Kohlensäurebindungskurven von normalem Rinderblut und Rinderserum, die mit den auf modernem Wege gefundenen durchaus übereinstimmen und allen Anforderungen durchaus genügen. Jaquet ging noch weiter. Er hat sich die Frage vorgelegt, wie Säurezusatz auf die Kohlensäurebindungskurve des Blutes wirkt, und hat von Rinderblut und Rinderserum Bindungskurven nach Zusatz abgestufter Säuremengen ermittelt. All das kann auch

heute nicht besser gemacht werden. Die endgültige Ausbildung des heute noch geübten tonometrischen Verfahrens findet sich dann 1901 bei Löwy und Münzer (296), die Kaninchenblut im Tonometer mit Atmosphären bestimmter Kohlensäurespannung in Gleichgewicht brachten und bei verschiedenen Spannungen den Kohlensäuregehalt ermittelten. Auch die von diesen Autoren am Kaninchenblute gefundenen Werte stimmen mit den neuen vollkommen überein.

Die Schwerfälligkeit der Gasanalyse mit der Luftpumpe und die Notwendigkeit der Verarbeitung großer Blutmengen standen einer weiteren Verbreitung der Methode im Wege. Erst die Entwicklung der gasanalytischen Technik durch die Apparate von Haldane und Barcroft hat plötzlich der Methode zu allgemeiner Verbreitung verholfen. Die ersten umfassenden Untersuchungen am Menschen stammen von Christiansen, Douglas und Haldane (77). Sie sind der Ausgangspunkt der ganzen Forschung geworden. In technischer Beziehung bedeutet das Verfahren von Morawitz und Walker (341) 1914 einen Rückschritt, da an Stelle der Atmosphäre bekannter Kohlensäurespannung, die in den bisher genannten Arbeiten verwendet war, von Morawitz und Walker eine solche bekannten Kohlensäureprozentgehaltes gebraucht und die durch einfache Mischung nicht zuverlässig eingestellte Mischung der Tonometergase nicht durch Analyse bestätigt wird. Nun kommt es aber durchaus nicht auf den prozentualen Anteil, sondern ausschließlich auf den Partialdruck der Kohlensäure an, wie in den alten Arbeiten der Zuntzschen Schule klar erkannt war. Bramigk und Cobet (59) haben deshalb diesen Mangel wieder abgestellt.

Über die zu befolgende Technik herrscht Übereinstimmung. Ob das zu verwendende Blut durch Defibrinieren, durch Hirudinzusatz oder durch Zufügen einer kleinen Menge neutralen Natriumoxalats (zur Analyse nach Sörensen, Fa. Kahlbaum) ungerinnbar gemacht ist, macht keinen wesentlichen Unterschied für das Ergebnis. Das Blut wird in ein Tonometer gebracht, das eine Gasmischung bekannter Zusammensetzung enthält. Für den Gasaustausch ist es vorteilhaft, wenn eine möglichst kleine Blutmenge mit einem möglichst großen Gasvolumen in Austausch tritt. Geschlossene Tonometer, die von den meisten Untersuchern gebraucht werden, sind vorteilhafter als die Anordnung von Hasselbalch (189), der durch ein langes Rohr das Gas aus einem Gasometer während der ganzen Versuchsdauer gegen den Boden des Tonometers ausströmen läßt, so daß es nach Durchströmen des Tonometers am Hals desselben neben dem nicht ganz geschlossenen Stopfen entweicht. Bei dieser Anordnung dauert es sehr lange, ehe im Tonometer eine ganz gleichmäßige Gasmischung entstanden ist. Nach den Ergebnissen, die Warburg (464) mit dieser Anordnung erhalten hat, dauert es offenbar nahezu eine halbe Stunde, ehe völliges Gleichgewicht eingetreten ist. Das Tonometer wird in ein Wasserbad oder einen Thermostaten von bekannter Temperatur gebracht. Die meisten Untersuchungen sind bei Körpertemperatur, 37°, angestellt. Bei Zimmertemperatur bindet das Blut bedeutend mehr Kohlensäure. Durch einen Elektromotor wird das Tonometer um seine Längsachse rotiert, so daß sich das Blut in flacher Schicht mit ständig wechselnder Oberfläche an der Wand des Tonometers ausbreitet. Unter solchen Versuchsbedingungen ist völliger Ausgleich nach übereinstimmenden Erfahrungen verschiedener Untersucher spätestens nach 10 Minuten eingetreten. Bei den ersten mit neuer Apparatur ausgeführten Versuchen muß man sich von dem Zeitpunkt des eingetretenen Gleichgewichtes

durch Kontrollversuche überzeugen. Eine Beschreibung des sehr handlichen Verfahrens von Barcroft findet sich in Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (H. Straub, Abt. IV., Teil 10, H. 1, S. 213. 1920).

Nach Eintritt des Gleichgewichtes wird die im Tonometer herrschende Gasspannung mit einem Manometer gemessen, Blutproben zur Bestimmung des Kohlensäuregehaltes in die Gasanalysenapparate gegeben und eine Probe des Tonometergases auf ihre Zusammensetzung analysiert. Aus dem prozentualen Kohlensäuregehalt und der gemessenen Gasspannung berechnet sich der Kohlensäuredruck. Für die Bestimmung des Kohlensäuregehaltes haben sich die Barcroftschen Differentialapparate besonders bewährt. Daß die alten Modelle des Haldane - Barcroftschen Apparates, die eine besondere Kontrolle für Temperatur und andere Fehlermöglichkeiten brauchen, auch heute noch vielfach verwendet werden, ist nicht recht verständlich, da die Genauigkeit viel geringer und die Fehlermöglichkeiten viel größer sind. Grundsätzlich erhält man dieselben Resultate. Für eine Analyse mit dem kleinen Apparat von Barcroft reichen 0,1 ccm aus, die in einer an dem Tonometer angebrachten Pipette direkt automatisch abgemessen werden. Die Ergebnisse sind ebenso genau wie mit dem großen Modell für 1,0 ccm. Der wesentlichste, bei allen Mikromethoden gleich unvermeidliche Fehler ist der Pipettierfehler. In Amerika viel gebraucht wird der Apparat von van Slyke (412) (Beschreibung bei Franz Müller in Abderhaldens Handbuch, Abt. IV, Teil 10, H. 1, S. 79 und 139), der offenbar ebenfalls sehr genaue Ergebnisse liefert, aber in der Handhabung eher größere Schwierigkeiten bietet, schwer zu reinigen und sehr zerbrechlich ist. Das Verfahren von Y. Henderson und Morriss [H. W. Haggard (159)] beruht darauf, in einer Flasche aus einer gemessenen Blutmenge die Kohlensäure durch Säure auszutreiben, das gesamte in der Flasche enthaltene Gas in eine Analysenbürette überzusaugen und die Kohlensäure durch Laugenabsorption zu messen.

Nach Christiansen, Douglas und Haldane (77) muß das Blut möglichst frisch verarbeitet werden, da bald eine Säurebildung auftritt, die zu einer Herabsetzung der Alkalireserve führt. Die genannten Autoren ziehen es deshalb vor, das Blut für jeden Punkt frisch zu entnehmen, was jedoch die Methode für klinische Zwecke fast unbrauchbar machen würde. Nach unseren Feststellungen läßt sich das Blut, steril entnommen, in luftdicht verschlossenen Wägegläschen auf Eis längere Zeit evtl. mehrere Tage lang aufbewahren, ohne daß sich der Verlauf der Bindungskurve ändert. Nach Haggard und Henderson (165) tritt die Säurebildung vor allem dann ein, wenn ein Entweichen der Kohlensäure aus der Blutprobe nicht verhindert wird oder wenn gar die Kohlensäure durch Luftdurchleitung aus dem Blute ausgetrieben wird. Henderson bestimmt deshalb immer erst Punkte der Bindungskurve bei höherer Kohlensäurespannung (40 und 72 mm Hg) und erst zum Schluß den niedrigsten bei 18 mm Hg Spannung. Nach Peters, Cullen und Austin (370) tritt die von Haggard und Henderson an Hundeblut beobachtete irreversible Verminderung der Alkalireserve nach Kohlensäureverlusten bei Pferdeblut nicht ein. Nach Evans (116) entsteht das Sinken der Alkalireserve durch einen Zerfall des Traubenzuckers in Milchsäure durch Glykolyse. Der Umsatz wird durch Senkung der Kohlensäurespannung des Blutes sehr beschleunigt, aber nicht eigentlich hervorgerufen. Der Umsatz kann durch Zusatz von 0,05—0,1% Fluornatrium zum Blut verzögert werden.

Dann können Bindungskurven bei Körpertemperatur ausgeführt werden, ohne daß sich die Alkalireserve während des Versuchs erheblich ändert.

Der Sauerstoffgehalt der mit dem Blute in Spannungsgleichgewicht stehenden Atmosphäre ist nach Christiansen, Douglas und Haldane (77) von großem Einfluß auf den Verlauf der Bindungskurven, da Oxyhämoglobin eine stärkere Säure ist als reduziertes Hämoglobin. Bei Gegenwart ausreichender Sauerstoffspannungen verläuft die Bindungskurve deshalb um etwa 7 Vol.-$^0/_0$ tiefer als bei Abwesenheit von Sauerstoff. Schon Hasselbalch und Lundsgaard (182, S. 88) hatten gefunden, daß das Blut bei gleicher Kohlensäurespannung konstant ein wenig mehr Kohlensäure aufnimmt, wenn die Sauerstoffspannung niedrig ist. Will man deshalb die im Arterienblut maßgebende Bindungskurve ermitteln, so muß man dafür sorgen, daß im Tonometer auch bei hohen Kohlensäurespannungen noch ein Sauerstoffdruck von mindestens 100 mm herrscht, der ausreicht, das Hämoglobin vollständig zu sättigen.

Diese Beeinflussung der Kohlensäurebindungsfähigkeit durch den Grad der Sauerstoffsättigung ist für den Transport der Kohlensäure von größter praktischer Bedeutung. Im Gewebe gibt das Blut einen erheblichen Teil seines Sauerstoffs ab. Dann kann es, wie der Unterschied der Bindungskurve zeigt, bei derselben Kohlensäurespannung erheblich mehr Kohlensäure aufnehmen, bei vollständiger Reduktion des Blutes etwa 7 Vol.-$^0/_0$. Die Abgabe der Kohlensäure aus dem Gewebe kann also vor sich gehen, ohne daß der einer Kohlensäureabgabe entgegenstehende Teildruck der Kohlensäure im Blute steigt. In den Lungen wird das Blut wieder mit Sauerstoff gesättigt. Bei dem gleichen Gehalt an Kohlensäure muß dann, wie wiederum der Verlauf der Bindungskurven zeigt, die Kohlensäurespannung im Blute steigen, so daß das Spannungsgefälle wächst, das die Kohlensäure durch die Alveolarepithelien treibt [L. J. Henderson (201)].

Um die Kohlensäurekapazität zur Aufklärung der Bedingungen des Kohlensäuretransportes verwenden zu können, genügt die Bestimmung eines einzigen Punktes der Kurve nicht. Wir (442) halten es vielmehr für unbedingt notwendig, eine Reihe von Punkten zu ermitteln und daraus eine Kohlensäurebindungskurve zu konstruieren. Der Verlauf der Bindungskurve belehrt uns über eine sehr wichtige Eigenschaft des Blutes, die wir als Pufferung noch näher kennen lernen werden. Das Verfahren wird von uns als eine besonders schonende, den Verhältnissen des Blutes eigens angepaßte Art der Titration aufgefaßt, weshalb wir von Titration mit Kohlensäure sprechen. Diese Titration mit Kohlensäure ist berufen, im Blute die alten Titrationsverfahren mit starken Säuren zu ersetzen. Sie gibt einwandfreie Ergebnisse, besagt alles das, was durch Titration ermittelt werden kann, vermeidet die Fehlerquellen der alten Titrationsverfahren, die hauptsächlich durch irreversible Fällungen hervorgerufen werden und gestattet Titration auf jede beliebige Wasserstoffzahl und Konstruktion einer Kurve, die die Beziehungen der Titrationsacidität zur Wasserstoffzahl ausdrückt, während mit Indicatoren nur auf eine bestimmte Wasserstoffzahl titriert werden kann. Die Ergebnisse sind zudem wesentlich genauer als mit irgendeiner anderen verfügbaren Methode.

Das Ergebnis wird in Kurvenform graphisch dargestellt (444) (Abb. 2, S. 74). Als Abscisse wird jetzt allgemein die Kohlensäurespannung, als

Ordinate der Gehalt der Blutprobe an Gesamtkohlensäure in Vol.-% eingetragen. Dem Unterrande des Koordinatensystems wird ein mit der Spitze vom Nullpunkt ausgehendes Dreieck aufgesetzt, das die Menge der freien, rein physikalisch absorbierten Kohlensäure angibt. Für Blut von Körpertemperatur ist ein Absorptionskoeffizient = 0,511 zugrunde gelegt, so daß also bei 100 mm Kohlensäurespannung 6,72 Vol.-% Kohlensäure als freie Kohlensäure zugegen sind. Der Abstand vom Oberrand des Dreiecks bis zur Bindungskurve, also die Differenz zwischen gesamter und freier Kohlensäure ist die gebundene Kohlensäure.

Alle genannten Verfahren setzen eine gewisse Vertrautheit mit gasanalytischer Technik voraus. Dann aber ist namentlich die Methode von Barcroft weder schwierig noch zeitraubend. Immerhin hat sich das Bedürfnis nach einer einfacheren Methodik ergeben, die mehr den in klinischen Laboratorien gebräuchlichen Verfahren entspricht. Deshalb wurde der Versuch gemacht, ob sich nicht die alten Titrationsverfahren so verbessern ließen, daß sie ein Maß der Alkalireserve abgeben. Natürlich muß dabei auf die Kohlensäurespannung, unter der die Blutprobe steht, Rücksicht genommen werden. Rohonyi (396) treibt die Kohlensäure durch Schütteln mit Luft aus, was mißlich ist, weil dadurch die Kohlensäure sehr unvollständig und sehr ungleichmäßig ausgetrieben wird. Van Slyke (417) fängt venöses Blut unter Paraffinöl auf und verhindert so Gasverluste. Doch weicht die Zusammensetzung des Venenblutes von der gesuchten des Arterienblutes um unkontrollierbare Beträge ab. Beide Verfahren können deshalb die Tonometrie nicht ersetzen. Die Technik der Titration ist zudem nach den Angaben von H. Gollwitzer (140) bei beiden Verfahren schwierig und die Titrationslösungen namentlich gegen Verunreinigungen durch Spuren von Kohlensäure sehr empfindlich. Die Ergebnisse beider Titrationsverfahren unterscheiden sich dadurch von den gasanalytisch ermittelten Werten um erhebliche, inkonstante Beträge und liefern deshalb nur sehr rohe Anhaltspunkte über den Bestand der Alkalireserve. Für wissenschaftliche Untersuchungen sind beide Verfahren ungeeignet.

b) Der Arterienpunkt.

Die Bestimmung der Kohlensäurebindungskurve genügt nicht, um den Zustand des Arterienblutes eindeutig zu definieren. Wir müssen noch wissen, welcher Punkt der Bindungskurve dem im Arterienblute tatsächlich herrschenden Zustande entspricht. Dazu ist es notwendig, entweder den Kohlensäuregehalt oder die Kohlensäurespannung des Arterienblutes zu ermitteln, die Ordinate oder die Abscisse des gesuchten Kurvenpunktes. Haben wir zuvor die Bindungskurve festgestellt, so genügt die Bestimmung eines dieser Werte, um die Lage des Arterienpunktes zu kennen. Fehlt die Bindungskurve, so braucht man Abscisse und Ordinate des Arterienpunktes zur Kennzeichnung seiner Lage. Die alten Tierversuche, in denen nur der Kohlensäuregehalt des Arterienblutes festgestellt wurde, geben deshalb über die Frage nicht die vollständige Auskunft, die wir verlangen müssen.

Durch die Tierversuche von Krogh (264—270) wissen wir, daß die Kohlensäurespannung des Arterienblutes sich bei normaler Atmung und normalem Kreislauf nur unmerklich von der Kohlensäurespannung der Alveolarluft unterscheidet. Dies trifft nach neuen Untersuchungen auch für den Menschen zu.

Wo also der Gasaustausch in den Lungen nicht gestört ist, kann die Kohlensäurespannung des Arterienblutes der nach Haldane - Priestley ermittelten Kohlensäurespannung der Alveolarluft gleichgesetzt werden. Dieser Weg zur Feststellung ist bequem und neuerdings vielfach beschritten worden.

Wo Zweifel an der Zulässigkeit dieses Weges bestehen, muß eine Probe arteriellen Blutes untersucht werden, das nicht mit der Luft in Berührung kommen darf. Bei größeren Tieren kann eine solche Blutprobe bequem durch Punktion einer Arterie gewonnen werden. Bei kleineren Tieren, z. B. bei Kaninchen, gewinnt man das Blut durch Punktion des linken Herzventrikels [Beckmann (33)]. Wenn man sich mit der Entnahme kleiner Blutmengen begnügt, kann diese Punktion ziemlich oft ohne Schaden wiederholt werden. Beim Menschen erhält man Proben arteriellen Blutes durch Punktion der Arteria radialis nach Hürter (247). Das Verfahren ist von Stadie (428) in Amerika eingeführt worden und wird in der nichtdeutschen Literatur vielfach nach letzterem Autor benannt, obwohl sich Stadie ausdrücklich auf Hürter bezieht.

Nach bequemer, horizontaler Lagerung des Armes auf einem Kissen, über dessen Rand die dorsalflektierte Hand herabhängt, wird der Verlauf der Radialis palpiert und desinfiziert, wobei man das Gefäßrohr mit dem linken Zeigefinger fixiert. Dann wird die Arterie punktiert, was bei tiefliegender Arterie leichter ist, wenn man senkrecht einsticht. Nach Beendigung der Punktion wird die Kanüle rasch herausgezogen und die Stichstelle sofort kräftig komprimiert, gleichzeitig der Arm hochgehoben. Die Kanüle ist 1,2 cm lang und hat 1,15 mm Durchmesser. Der Schliff ist sehr kurz, stets frisch geschärft. Das Lumen der Kanüle muß in der Richtung des Blutstroms stehen.

Das Blut wird in einer Spritze oder einem Reagensglas unter Paraffinöl aufgefangen und vor jeder Berührung mit der Luft sorgfältig geschützt. Durch Hirudin, neutrales Natriumoxalat oder -fluorid wird die Gerinnung verhindert. Die Weiterverarbeitung kann auf zwei Wegen geschehen. Endweder ermittelt man die Kohlensäurespannung durch Mikrogasanalyse mit der Capillare von Krogh (263). Die Fehlerbreite der Methode ist recht groß, auch ist die Technik nicht einfach. Oder man ermittelt den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes durch Gasanalyse in derselben Weise, die auch zur Ermittlung der Kohlensäurebindungskurve gedient hatte. Dieser Weg ist von Haggard und Henderson (158) im Tierversuch verwendet und am Menschen von Means, Bock und Woodwell (327) sowie von Campbell und Poulton (70) begangen worden. Steigt die Kohlensäurebindungskurve in dem kritischen Spannungsbezirk steil auf, so kann man mit diesem Verfahren den Punkt, der das physikalisch-chemische Verhalten des Arterienblutes bestimmt, sehr genau ermitteln. Sobald aber die Kurve flacher verläuft, bedeutet ein geringer Fehler in der Bestimmung des Kohlensäuregehaltes einen großen Fehler in der Kohlensäurespannung. Aber selbst dann, wenn methodische Fehler nicht ins Gewicht fallen, liefert das Verfahren der Arterienpunktion nicht unbedingt richtige Werte für die normale Kohlensäurespannung und den normalen Kohlensäuregehalt. Voraussetzung ist nämlich, daß der Patient während der Punktion seine Atmung nicht ändert. Atmet er infolge des Schmerzreizes ausgiebiger, so findet man zu niedrige Kohlensäurewerte. Hält er den Atem an, so werden die Werte zu hoch.

Schließlich ist die Frage zu erörtern, wieweit man berechtigt ist, den Arterienpunkt auf einer Kohlensäurebindungskurve aufzusuchen, die von Venenblut gewonnen wurde. Das Venenblut wird im Tonometer mit einer Gasmischung

geschüttelt, die ausreichende Mengen von Sauerstoff enthält, um das Hämoglobin vollständig mit Sauerstoff zu sättigen. Im Arterienblut ist im allgemeinen das Hämoglobin nur ganz wenig von der vollen Sauerstoffsättigung entfernt [Hürter (247), Stadie (428) Harrop (175) und viele andere]. Bei manchen Krankheiten, besonders der Atmungsorgane, aber auch des Kreislaufs, besonders bei angeborenen Herzfehlern mit abnormen Gefäßverbindungen, kann ein erheblicher Teil des Hämoglobins im Arterienblute reduziert sein. Da nach Christiansen, Douglas und Haldane (77) die Kohlensäurebindungskurve in Gegenwart von Sauerstoff tiefer verläuft als in dessen Abwesenheit, kann dadurch in der Tat ein merklicher Fehler bei der Festlegung des Arterienpunktes entstehen. Gegebenenfalls ist auf diese Möglichkeit ernstlich zu achten. Wo mehr als 50% des Hämoglobins im Arterienblute mit Sauerstoff gesättigt ist, bedingt die Vernachlässigung der Sauerstoffsättigung eine in der Fehlerbreite der Methode fast vollkommen verschwindende Abweichung. Die von Means, Bock und Woodwell mitgeteilte Beobachtung von Henderson, daß die Kohlensäurebindungskurve des Oxalatblutes durch den Sauerstoffgehalt nicht beeinflußt werde, bedarf erst noch der Nachprüfung.

Schließlich bleibt zu prüfen, ob die Kohlensäurebindungskurve in dem aus der Arterie entnommenen Blute überhaupt ebenso verläuft wie im Venenblute. An sich ist die Möglichkeit gut denkbar, daß aus dem Gewebe saure Substanzen an das Blut abgegeben werden, die die Alkalireserve beim Durchgang durch die Capillaren vermindern. Bei starker Muskelarbeit ist dieser Vorgang der herabgesetzten Alkalireserve tatsächlich nachgewiesen. Die dabei auftretenden sauren Substanzen verschwinden aber nicht beim Durchgang durch die Lunge, sondern treten auch in das Arterienblut über, so daß dadurch kein wesentlicher Unterschied in der Alkalireserve des Arterien- und Venenblutes entsteht. Nach den Untersuchungen von Eppinger und Schiller (112), die gleichzeitig die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Arterien- und Venenblutes bei bestimmter Kohlensäurespannung ermittelt haben, unterscheiden sich beide Werte jedenfalls nur um recht geringe Beträge, die in den Rahmen der methodischen Fehlerbreite fallen. Die Kohlensäurebindungskurve an Venenblut zu bestimmen, ist demnach zulässig.

Gleichzeitige Bestimmung des Arterienpunktes der Kohlensäurebindungskurve und der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft kann dazu dienen, den Vorgang des Gasaustausches in den Lungen direkt zu messen. Krogh (264 bis 270) hat diesen Weg im Tierexperiment begangen und den Nachweis geführt, daß die Kohlensäure lediglich nach den Gesetzen der Diffusion, nicht durch aktive Tätigkeit der Alveolarepithelien durch die Lunge durchgeht. Campbell und Poulton (70) haben solche Bestimmungen beim Menschen ausgeführt und dieselbe Übereinstimmung im allgemeinen nachgewiesen. Nur bei einigen dyspnoischen Herzkranken war die Kohlensäurespannung im Arterienblut wesentlich höher als in den Alveolen, wo sich manchmal pathologisch niedere Werte fanden. Bei Lungenkrankheiten dürften ähnliche Verhältnisse zu erwarten sein. Der Befund weist auf eine starke Erschwerung des Gasaustausches in den Lungen hin.

c) Die Sauerstoffdissoziationskurve des Blutes.

Mit den Gesetzen der Aufnahme und Bindung des Sauerstoffes im Blute haben sich vor allem Hüfner und Bohr befaßt. Das Gleichgewicht des prozentualen Anteils von Oxyhämoglobin und reduziertem Hämoglobin bei jeder Sauerstoffspannung drücken sie durch eine Gleichgewichtskurve aus, die Sauerstoffdissoziationskurve. Als Abscisse dient der Sauerstoffpartialdruck, als Ordinate die prozentuale Sauerstoffsättigung. Über den Verlauf dieser Kurve konnte lange keine Einigkeit erzielt werden, da jeder Autor und noch dazu fast bei jeder neuen Versuchsanordnung eine andere Kurve fand. Auch hier brachte erst ein methodischer Fortschritt Klärung, nämlich die Möglichkeit, die erforderlichen Analysen rasch und zuverlässig auszuführen. Barcroft hat mit seinen Mitarbeitern in unermüdlicher Arbeit die Verhältnisse völlig geklärt. Eine eingehende Darstellung findet sich in Barcrofts Buch (22). Die Sauerstoffdissoziationskurve des Blutes verläuft S-förmig gekrümmt, während diejenige reinen dialysierten Hämoglobins eine rechtwinklige Hyperbel ist. Der abweichende Verlauf der Blutkurve rührt von dem Salzgehalt der Lösung und von der aktuellen Reaktion her. Die Dissoziationskurve jeden beliebigen Tierblutes läßt sich reproduzieren, wenn man einer Lösung dialysierten Hämoglobins Salze in dem Mischungsverhältnis zusetzt, in dem sie in den Blutkörperchen der betreffenden Tierart enthalten sind. Die Reaktion, in der sich die Sättigung mit Sauerstoff abspielt, ändert nicht den Kurvenverlauf, sondern den Maßstab der Abscisse in der Weise, daß mit wachsender Acidität der Sauerstoffdruck um proportionale Beträge zunimmt, bei dem eine bestimmte prozentuale Sättigung erreicht wird. Je saurer die Lösung, desto schwerer nimmt also das Hämoglobin Sauerstoff auf und desto leichter gibt es ihn wieder ab. Die Dissoziationskurve wird also mit wachsender Acidität in der Richtung der Abscisse in die Länge gezogen (Abb. 1). Dieser Vorgang ist von großer Bedeutung für den Gasaustausch. Genau wie der Sauerstoffgehalt des Blutes die Kohlensäureaufnahme und -abgabe beeinflußt (S. 49), so wirkt auch der Kohlensäuregehalt auf den Sauerstoffaustausch. In den Lungen bei niedriger Kohlensäurespannung kann das Blut schon bei verhältnismäßig niedriger Sauerstoffspannung große Mengen von Sauerstoff aufnehmen. Im Gewebe bei hoher Kohlensäurespannung wird der Sauerstoffpartialdruck im Blute, der den Sauerstoff nach dem Gewebe treibt, auch dann noch hoch sein, wenn das Blut schon

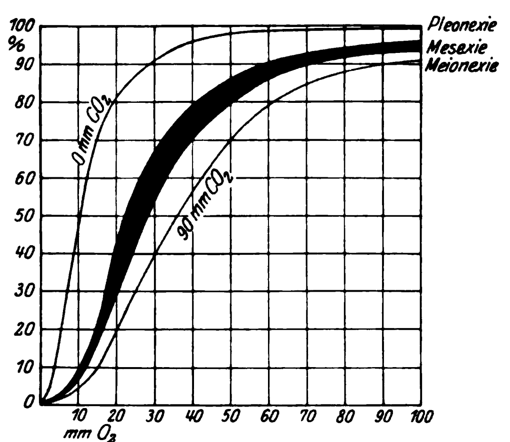


Abb. 1. Sauerstoffdissoziationskurven nach Barcroft bei verschiedenem Kohlensäuredruck. Die Kurven normalen Blutes verlaufen bei der im Arterienblute herrschenden Kohlensäurespannung in dem schwarzen Bezirk, der Mesexie des Blutes anzeigt. Ordinaten = prozentuale Sättigung mit O_2, Abscissen = O_2-Spannung in mm Hg.

einen großen Teil seines Sauerstoffes abgegeben hat. Der Verlauf der Sauerstoffdissoziationskurve wird durch **Hills Formel** ausgedrückt:

$$\frac{y}{100} = \frac{Kx^n}{1 + Kx^n}$$

wobei y die prozentuale Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff, x den Sauerstoffdruck und K die Gleichgewichtskonstante der Kurve bedeutet.

Diese Gleichung ist ein Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes und legt die Annahme **Hills** zugrunde, daß die Hämoglobinmoleküle sich bei Zufügung von Salzen zu Aggregaten zusammenballen. Die Gleichung ist unter der Annahme aufgestellt, daß im Durchschnitt in jedem Aggregat n Moleküle enthalten sind. Der tatsächliche Verlauf der Kurve entspricht dieser Gleichung bei passender Wahl von K und n. Die ursprünglich gemachte Annahme, daß im menschlichen Blute n = 2,5 zu setzen sei, hat sich bei genauer Nachprüfung als etwas zu hoch herausgestellt. **Barcroft, Bock, Hill, Parsons, Parsons** und **Shoji** (23) geben jetzt einen Wert für n an, der zwischen 2,2 und 2,3 liegt. Es zeigt sich nun, daß der Wert von n im wesentlichen von dem Salzgehalt beeinflußt wird, während die Gleichgewichtskonstante K in Beziehungen zu der Reaktion der Lösung steht. Bis zu einer Kohlensäurespannung von etwa 90 mm scheint nach **Barcrofts** Angaben diese Beziehung eine strenge zu sein, worauf wir später zurückkommen werden. Natürlich hängt K außerdem von der Temperatur ab, bei der die Reaktion verläuft. Diese Abhängigkeit ermöglicht es nach **Brown** und **A. V. Hill** die Reaktionswärme bei der Vereinigung von 1 Gramm-Mol. Hämoglobin mit Sauerstoff zu berechnen. Bei Kohlensäurespannungen von 90 mm und darüber scheint n zu steigen, auch bei gleichbleibendem Salzgehalte. Dies weist darauf hin, daß die Salze die Aufgabe haben, den Aggregationsgrad der Hämoglobinmoleküle zu stabilisieren, während bei höheren Säuregraden trotz der Salze eine weitere Zusammenballung stattfindet. Dieselbe Gleichung gilt nach **Douglas, J. S. Haldane** und **J. B. S. Haldane** (100) auch für die Beziehung zum Kohlenoxyd, nur daß K für Kohlenoxydhämoglobin viel größer ist. Dies ist der Ausdruck des viel größeren Vereinigungsbestrebens von Kohlenoxydhämoglobin gegenüber von Oxyhämoglobin. Für Oxyhämoglobin liegt K im normalen menschlichen Blute zwischen 2,4 und $3{,}4 \times 10^{-4}$. Dissoziationskurven, deren K zwischen diesen Werten liegt, die also normale Affinität zum Sauerstoff anzeigen, bezeichnet **Barcroft** als mesektisch, solche mit kleinerem K, die also verminderte Affinität zum Sauerstoff anzeigen, wie sie sich bei Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite finden, heißen meionektisch, solche mit größerem K pleonektisch.

d) Die aktuelle Reaktion des Arterienblutes.

Der wirkungsvolle Schutz des Blutes gegen Änderung der Reaktion beruht auf seiner Pufferung mittels des Bicarbonat-Kohlensäure-Puffers. Gehalt und Spannung der Kohlensäure, bei der die Blutreaktion bestimmt wird, sind für das Ergebnis entscheidend. Diese Erkenntnis hat sich nur ziemlich langsam Bahn gebrochen. Alle früheren Reaktionsmessungen, die ohne Rücksicht auf die Kohlensäure vorgenommen wurden, sind deshalb heute wertlos. Die Messung muß entweder an Arterienblut vorgenommen werden, das vor der Messung

nicht mit der Luft in Berührung kommen darf und das auch während der Ausführung der Messung vor Änderung seines Gasgehaltes geschützt ist. Oder man muß durch ein tonometrisches Verfahren in dem Blute erst eine bestimmte Kohlensäurespannung herstellen, die tunlichst der des arteriellen Blutes entspricht.

Neuerdings hat man sich nach dem Vorschlag von Hasselbalch (188) geeinigt, die Messungen bei einer von zwei Kohlensäurespannungen vorzunehmen. Die eine Möglichkeit ist die Messung bei einer Kohlensäurespannung von 40 mm, als dem Durchschnitt der normalen Kohlensäurespannung des Arterienblutes. Die so gemessene Wasserstoffzahl bezeichnet Hasselbalch als reduzierte Wasserstoffzahl. Sie ist ein Maßstab des Säurebasengleichgewichtes im Blute schlechthin. Die zweite Möglichkeit ist die Messung bei der Kohlensäurespannung des Arterienblutes, die zuvor durch Alveolargasanalyse oder durch Analyse des Arterienblutes ermittelt werden muß. Die so ermittelte Wasserstoffzahl bezeichnet Hasselbalch als regulierte Wasserstoffzahl des Blutes. Sie ist der Ausdruck dafür, wie sich die Atmungsregulation mit dem physikalisch-chemischen Zustande des Blutes auseinandersetzt und dient also gleichzeitig zur Prüfung der Empfindlichkeit des Atemzentrums, soweit nicht Störungen der Austauschvorgänge zwischen Blut und Atemzentrum angenommen werden müssen. Die von Höber in Betracht gezogene Möglichkeit, zur Vereinfachung die Wasserstoffzahl zu messen, nachdem das Blut durch Schütteln mit Luft von Kohlensäure tunlichst befreit ist, ist praktisch nicht empfehlenswert. Vor allem interessiert ja die im Körper tatsächlich vorhandene Wasserstoffzahl, nicht die des kohlensäurefreien Blutes. Dann aber ist es durch Schütteln mit Luft nur unvollkommen möglich, das Blut von Kohlensäure zu befreien. Der Punkt, bei dem die Messung ausgeführt wird, erhält dadurch etwas Unbestimmtes. Vor allem aber wird durch Austreiben der Kohlensäure die Reaktion so stark verschoben, daß die bei dieser Reaktion schon stark sauren Eigenschaften des Oxyhämoglobins die Messung fälschen [Hasselbalch (190)].

Die Messung mit Konzentrationsketten.

Die einzige physikalisch ganz einwandfreie Methode zur Messung von Ionenkonzentrationen in einer Lösung ist die Messung mit Konzentrationsketten, die von Höber in die biologische Technik eingeführt wurde. Das Verfahren beruht auf der Tatsache, daß eine metallische Elektrode gegen eine Lösung, die Ionen des betreffenden Metalls enthält, ein Kontaktpotential annimmt, das von der Natur der Elektrode, von dem Lösungsmittel, von der Konzentration der Lösung an den betreffenden Ionen und von der Temperatur abhängt. Die elektromotorische Kraft bestimmt sich nach der Formel von Nernst:

$$E = \frac{R}{F} T \ln \frac{P}{p} \text{ Volt oder } E = 0{,}000\,1983\, T \log \frac{P}{p} \text{ Volt.}$$

Dabei ist R die Gaskonstante, F = 96540 Coulombs = der Zahl von Elektrizitätseinheiten, die ein Mol eines einwertigen Ions trägt, T die absolute Temperatur, P ist die elektrolytische Lösungstension des Elektrodenmetalls, p der osmotische Druck der betreffenden Ionen in der Lösung. Da in verdünnten wässerigen Lösungen (NB. nur in verdünnten) der osmotische Druck einer gelösten

Substanz ihrer Konzentration proportional ist, kann statt des Verhältnisses der osmotischen Drucke auch das Verhältnis der Konzentrationen angeschrieben werden. Als Elektrode zur Messung von Wasserstoffionenkonzentrationen wählt man metallisch leitenden Wasserstoff in Form einer platinierten Platinelektrode, die in Wasserstoffgas sich mit Wasserstoff vollsaugt. Da wir nur Potentialdifferenzen messen können, wählen wir als Vergleichselektrode eine solche mit bekanntem Potential, eine Kalomelelektrode. Die Messung geschieht nach dem Kompensationsverfahren von Poggendorf, als Nullinstrument dient ein Capillarelektrometer.

Bei der Ausführung der Messung an gashaltigen Flüssigkeiten erwachsen erhebliche Schwierigkeiten. Zur Ausführung der Messung muß über der Flüssigkeit eine Wasserstoffatmosphäre stehen, die alsbald in Gasaustausch mit der Flüssigkeit tritt. Deshalb stellt sich zunächst kein konstantes Potential ein. Sörensen (424) untersucht bei einer Atmosphäre strömenden Wasserstoffes, indem ständig reiner Wasserstoff in langsamem Strome durch das Elektrodengefäß geleitet wird. Dabei läßt sich die Kohlensäurespannung der zu messenden Flüssigkeit nicht konstant erhalten. Hasselbalch (179, 184) verwendet die Schaukelmethode, bei der eine möglichst kleine Gasatmosphäre mehrfach durch die Flüssigkeit hindurch geschaukelt oder in ständiger Schaukelbewegung gehalten wird, um Ausgleich der Gasspannungen zu erzielen. Da die Flüssigkeit dabei Gas an die Atmosphäre abgibt, ist es notwendig, diese vor Ausführung der Messung mehrfach zu erneuern. Auf ähnlichem Prinzip beruht die Elektrode von Michaelis, bei der man mit kleineren Flüssigkeitsmengen auskommt (336). Die Atmosphäre der Gaselektrode besteht nun nicht mehr aus reinem Wasserstoff, die Wasserstoffspannung der Elektrode ist also herabgesetzt. Dies bedingt eine Fehlerquelle. Geringe Änderung der Wasserstoffspannung hat allerdings nur einen unbedeutenden Einfluß auf das Potential, erhebliche Änderung beeinflußt es dagegen stark [E. J. Warburg (464)]. Messungen nach der Methode von Michaelis oder Hasselbalch liefern deshalb am Blute zwar unter sich vergleichbare Ergebnisse, das absolute Potential kann dagegen nicht ohne Korrektur als richtig angenommen werden. Eine zweite schwerwiegende Fehlerquelle bei Messungen mit der Wasserstoffelektrode besteht in der depolarisierenden Wirkung des Sauerstoffs. Michaelis und Rona (333) zeigten, daß dieser Fehler sehr verkleinert werden kann, wenn man die Elektrode so wenig wie möglich in die Flüssigkeit eintauchen läßt. Aller Sauerstoff des Gasraumes soll durch den Wasserstoff an der Platinoberfläche reduziert werden. Das ist leicht möglich bei Verwendung großer Platinelektroden an Flüssigkeiten, die nur wenig Sauerstoff enthalten. Mit den üblichen Platinelektroden und bei Messungen an Blut geht diese Reduktion sehr langsam vor sich. Nach Warburg gibt eine Sauerstoffspannung unter 2 mm Hg einen Irrtum von 1 Millivolt, eine Sauerstoffspannung von 3 mm etwa $1^1/_2$ Millivolt, von 8 mm schon einen beträchtlichen Irrtum, wenn das Potential sonst konstant bleibt. Zuverlässige Messungen an Blut können deshalb mit der Wasserstoffelektrode nur nach einem von Höber eingeführten Prinzip durchgeführt werden, das darin besteht, das Blut zuerst mit einer aus Wasserstoff und Kohlensäure bestehenden Atmosphäre in Spannungsgleichgewicht zu bringen und so den Sauerstoff auszutreiben. Da es aber im allgemeinen darauf ankommt, das mit Sauerstoff gesättigte Blut zu messen, wobei man mit einem Partialdruck des Sauerstoffs von 100 und mehr

Millimeter Hg zu rechnen hat, sind augenblicklich die Schwierigkeiten der Messung mit der Wasserstoffelektrode an Blut nicht überwunden. Eine Möglichkeit, in allgemein verbindlicher Weise die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes zu messen, besteht wegen dieser technischen Schwierigkeit zur Zeit überhaupt nicht.

Die Konzentration einer Substanz drückt man in der Weise aus, daß man ihr chemisches Symbol in eckige Klammern setzt, oder indem man in solchen Klammern einem [C] die chemische Formel anfügt. Die Wasserstoffionenkonzentration, der Ausdruck der aktuellen Reaktion einer Lösung, wird also mit dem Symbol $[H^+]$ oder $[C_H]$ geschrieben. Die dafür angegebene Zahl besagt, wieviel Grammionen der Substanz in einem Liter enthalten sind. Statt die Konzentration $[C_H]$ selbst anzugeben, ist es bequemer, deren Logarithmus anzuschreiben, den Wasserstoffexponenten. Nach dem Vorschlag von Sörensen läßt man das Minuszeichen des Wasserstoffexponenten aus Bequemlichkeitsgründen weg und nennt die so gefundene Zahl die Wasserstoffzahl der Lösung, die man mit dem Zeichen p_H ausdrückt. Bei 22° ist die Wasserstoffzahl einer neutralen Lösung = 7, ebenso groß die Zahl der Hydroxylionen. In sauren Lösungen ist die Wasserstoffzahl kleiner als 7, weil die Zahl der Wasserstoffionen vermehrt ist. Basische Lösungen haben eine Wasserstoffzahl von über 7. Stets ist Summe der Wasserstoff- und Hydroxylionenzahlen, also das Produkt der Konzentrationen, gleich der Wasserkonstanten, bei 22° = 14, so daß die Angabe der Wasserstoffzahl genügt, um auch die der Hydroxylionen zu kennen. Bei 18° ist die Wasserkonstante $= 0{,}64 \times 10^{-14}$, bei 38° $= 2{,}90 \times 10^{-14}$, bei 42° $= 3{,}76 \times 10^{-14}$. Die Rechnung mit Logarithmen ist für viele biologische Verhältnisse bequem. Auch führt die Bestimmung der Wasserstoffzahl mit der Gaskette direkt auf den Logarithmus.

Die Messung mit Indicatoren.

Die Technik der Messung der Wasserstoffionenkonzentration mittels Farbstoff-Indicatoren ist für fabrlose und schwach gefärbte Lösungen sehr gut ausgebildet. Sie beruht darauf, daß viele organische Farbstoffe ihren Farbton mit der Reaktion ändern. Für alle Reaktionsbereiche sind geeignete Farbstoffe zur Hand. Ein erheblicher Teil von ihnen eignet sich nicht ohne weiteres zum allgemeinen Gebrauch, weil der Farbton nicht nur von der Wasserstoffionenkonzentration, sondern auch von anderen Ionen abhängt, wodurch der sog. Salzfehler hervorgerufen wird. Immerhin wird das Verfahren für Urin und allerlei wenig gefärbte Gewebssäfte mit großem Vorteil gebraucht. Für Blut selbst schien das Verfahren nicht anwendbar. Dale und Evans (84) bringen das Blut in eine kleine Kollodiumdialysierhülse und dialysieren 15 Minuten gegen destilliertes Wasser. Dann wird die Reaktion des Dialysates mit Neutralrot als Indicator colorimetrisch bestimmt. Berührung mit Luft während des Dialysierens scheint mir nach der Originalvorschrift nicht ausreichend verhindert zu sein. Evans (114) zeigte, daß die Gaskette eine Wasserstoffionenkonzentration gibt, die um 0,2 niedriger ist als mit Indicatoren und hält den mit Indicatoren gefundenen Wert für den richtigen.

Die Gleichung von L. Henderson - Hasselbalch.

Die Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf wässerige Lösungen, die das Salz einer Säure neben der freien Säure enthalten, ermöglicht jedenfalls für schwache Säuren eine Bestimmung der Wasserstoffzahl auf rechnerischem Wege, wenn der molare Salzgehalt und der Gehalt an freier Säure bekannt sind. Das Blutplasma bildet ein System, in dem neben Eiweiß und dem zunächst außer Betracht bleibenden Kochsalz fast ausschließlich Natriumbicarbonat, Kohlensäure, sekundäres und primäres Phosphat enthalten sind. L. J. Henderson (199)

hat auf die Möglichkeit hingewiesen, mit Hilfe der Walkerschen Bestimmung der Ionisierungskonstante der Kohlensäure und der Abbottschen Bestimmung der Ionisierungskonstante des Ions H_2PO_4 die Wasserstoff- und Hydroxylionisierung bei Zimmertemperatur zu berechnen in Lösungen, welche Bicarbonate und Kohlensäure oder Mono- und Biphosphate enthalten. Daraus kann mit Hilfe des Prinzips der isohydrischen Lösungen das Säure-Alkaligleichgewicht abgeleitet werden. Nach Walker und Abbott ergeben sich folgende Verhältnisse nach dem Massenwirkungsgesetz:

$$[H^+] = \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]} \times 3 \times 10^{-7} \text{ und } [H^+] = \frac{[H_2PO_4^-]}{[HPO_4^{=}]} \times 2 \times 10^{-7}.$$

Dies sind sehr genaue Formeln für Lösungen, die weniger konzentriert sind als 0,03 molar. Es ist nun, fährt Henderson fort, offenbar, daß in einer Lösung, welche z. B. Kohlensäure und Natriumbicarbonat enthält, die Konzentration der nicht dissoziierten Kohlensäure $[H_2CO_3]$ fast genau gleich der absoluten Menge der freien Kohlensäure der Lösung ist, denn das ist eine gering ionisierte Substanz, während andererseits, wenn die vorhandene Bicarbonatmenge nicht unendlich klein ist, alle HCO_3-Ionen aus der Dissoziation der letzteren stark dissoziierten Substanz hervorgehen werden, und demgemäß wird ihre Konzentration fast proportional der Konzentration des Bicarbonats sein, die in einer dezinormalen Lösung ungefähr 80% der Bicarbonatkonzentration beträgt. Obige Gleichungen können deshalb folgendermaßen umgewandelt werden:

$$[H^+] = \frac{H_2CO_3}{0{,}8 \times NaHCO_3} \times 3 \times 10^{-7} \text{ und } [H^+] = \frac{0{,}8 \times NaH_2PO_4}{0{,}64 \times Na_2HPO_4} \times 2 \times 10^{-7}$$

Die Brüche 0,8 und 0,64 sind ungefähr geschätzt, um der Unvollständigkeit der Ionisierung Rechnung zu tragen und es ist offenbar, daß, insoweit die in der Aufstellung der Gleichungen enthaltene Annäherung gerechtfertigt ist, die Wasserstoffionisierung unabhängig von der absoluten Größe der in Betracht kommenden Konzentration ist, da sie nur von dem Verhältnis zwischen Säure-Basensubstanz abhängt. Die hauptsächlichste Ungenauigkeit dieses Schlusses rührt von der Tatsache her, daß der Grad der Ionisierung von Natriumbicarbonat und anderer Salze mit der Konzentration variiert.

An anderer Stelle weist Henderson darauf hin, daß die Messung der Blutalkalinität durch ihren Kohlensäuregehalt, die von Schmiedebergs Schülern eingeführt und so nützlich angewendet wurde, vor der Titrationsmethode wesentliche Vorteile besitzt, die erst durch die Formulierung nach dem Massenwirkungsgesetze vollkommen klar geworden sind. Vorausgesetzt, daß man Sorge trägt, vor dem Experiment die normale Kohlensäurespannung herzustellen, so erhält man offenbar eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem Natriumbicarbonatgehalt und der $[H^+]$. Das ist gültig, weil es im Körper einen Mechanismus zur Regulation der Spannung der freien Kohlensäure gibt und demnach enthält obige Gleichung nur zwei Variable.

In der Tat hat schon Walter 1877 (463) bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organsimus ausgesprochen, daß der Kohlensäuregehalt des Blutes im wesentlichen proportional ist dem Gehalte des letzteren an Alkalien. Und 1883 weist H. H. Meyer (332) in seinen Studien über die Alkalescenz des Blutes darauf hin, daß die Menge der gebundenen

Kohlensäure des Blutes nicht nur abhängig ist von der Menge bindender Substanzen im Blute, sondern auch von der Temperatur und dem Partialdruck der Kohlensäure in demselben. Er stellt eine rechnerische Formel auf, um die empirische Alkalescenz des Blutes aus der Gesamtkohlensäure und dem Kohlensäuredruck zu berechnen. Die Alkalescenz ließe sich allenfalls unter Berücksichtigung der Dissoziationskonstanten des kohlensauren Natrons in Na_2O-Einheiten ausdrücken. Man sieht, der Formel von Meyer fehlt nur noch der viel später aufgestellte Begriff der Wasserstoffionenkonzentration als Definition der aktuellen Reaktion, im übrigen ist sie identisch mit der Formel von L. Henderson. Auch sie verbindet drei Variable, nämlich den gesamten Kohlensäuregehalt, die Kohlensäurespannung und die Blutreaktion. Auch sie nimmt Rücksicht auf die Temperatur und die Dissoziation des kohlensauren Natrons. Jaquet (252) nimmt 1892 Bezug auf diese Erwägungen und ermittelt Kohlensäurebindungskurven des Blutes in der Absicht, die Beziehungen zwischen diesen drei Variablen zu klären.

Hasselbalch (189) hat dann die Frage, wie weit sich aus der freien und der gebundenen Kohlensäure des Blutes die aktuelle Reaktion nicht nur schätzen, sondern genau berechnen läßt, experimentell geprüft. Vor allem aber hat er sich um genauere Bestimmung der Konstanten der Gleichung bemüht. Durch logarithmieren verwandelt er die Gleichung von Henderson in folgende Form:

$$p_H = p_K + \log \delta + \log \frac{[\text{Bicarb.}]}{[CO_2]}$$

worin K die erste Dissoziationskonstante der Kohlensäure, p_K der negative Logarithmus dieser Dissoziationskonstanzen und δ der Dissoziationsgrad des Bicarbonates ist. Schreibt man statt $p_K + \log \delta = p_{K_1}$, so ist es nicht nötig, die beiden Konstanten getrennt zu bestimmen, die Gleichung erhält die Form:

$$p_H = p_{K_1} + \log \frac{[\text{Bicarb.}]}{[CO_2]} = p_{K_1} + \log \frac{3{,}8\, s}{p\, \alpha}$$

wo s die gebundene Kohlensäure, p den Partialdruck der Kohlensäure und α den Absorptionskoeffizienten der Kohlensäure bedeutet, der für Blut bei 18° = 0,854, bei 38° = 0,511, für Serum bei 18° = 0,905, bei 38° = 0,541 ist. Durch Tonometerversuche hat Hasselbalch die Größe von p_{K_1} für jede Bicarbonatkonzentration, d. h. jede Größe der gebundenen Kohlensäure ermittelt und in einer Kurve aufgetragen. Aus dieser Kurve liest man p_{K_1} für die analysierte gebundene Kohlensäure ab und berechnet dann p_H für jeden Punkt der Bindungskurve aus obiger Gleichung.

Die Anwendbarkeit der Gleichungen von Henderson und Hasselbalch auf Blut hängt von der Voraussetzung ab, daß alle gebundene Kohlensäure ebenso wie in reinen Bicarbonatlösungen, so auch im Blute in Form von Bicarbonat zugegen ist. Diese Voraussetzung trifft nach den Untersuchungen von Hasselbalch zu und dieses Ergebnis ist von Nachuntersuchern so weitgehend bestätigt worden, daß jedenfalls eine erhebliche Fehlerquelle für die Berechnung aus dieser Annahme nicht entsteht. Hasselbalch konnte ermitteln, daß die nach seiner Formel berechnete Wasserstoffzahl des Blutes mit der Messung durch die Gaskette innerhalb der Fehlerbreite der Meßmethode übereinstimmt. Dann aber ist die Berechnung aus der Kohlensäurebindungskurve das viel

einfachere und genauere Verfahren, weil die Gasanalyse mit erheblich größerer Genauigkeit ausgeführt werden kann als die Messung mit Konzentrationsketten.

Die große Bedeutung der Gleichung hat es mit sich gebracht, daß sie vielfach nachgeprüft wurde. Michaelis (335) wendet ein, daß der Dissoziationsgrad δ des Bicarbonates nicht nur von der Bicarbonatkonzentration, sondern von der Konzentration aller in der Lösung befindlichen Salze abhängt. Evans (114) hat diesen Kochsalzfehler näher untersucht und festgestellt, daß Bicarbonat und Kochsalz bei jeder Kohlensäurespannung saurer ist als Bicarbonat allein und daß der Unterschied im p_H bis 0,3 ausmacht. Dies beruht darauf, daß Kochsalz die Dissoziation von Bicarbonat zurückdrängt. Auch die Eiweißkörper des Plasmas haben nach Evans einen wenngleich kleinen Einfluß auf die Reaktion, indem das Eiweiß etwas Kohlensäure aus dem Bicarbonat austreibt und so die Alkalireserve vermindert. Nach Evans ergibt sich aus den verschiedenen Fehlern, die bei der Messung der Konstanten gemacht werden, und unter Berücksichtigung des Salz- und Eiweißfehlers im Ergebnis der Berechnung nach Hasselbalch eine konstante Abweichung von dem tatsächlich im Plasma herrschenden p_H, das um 0,1 niedriger angenommen werden muß als die Formel von Hasselbalch ergibt.

Sehr eingehend hat sich zuletzt Warburg mit der Gleichung von Henderson-Hasselbalch befaßt (464). Durch Modifikation der Gleichung sucht er sie mit der Dissoziationstheorie von Bjerrum in Einklang zu bringen. Er führt formale Korrekturen ein, die großenteils ohne das Ergebnis erheblich zu ändern, durch andere Wahl der Konstanten die Gleichung besser mit der Theorie in Einklang bringen. Er weist nach, daß die Konstanten selbst im Rahmen der vorkommenden Verhältnisse durch verschiedene Faktoren in ihrer Größe beeinflußt werden, und geht diesen Einflüssen nach. Auf die Bestimmung der Konstanten ist mühevolle Arbeit verwendet. Die Grenzen, innerhalb deren die nach Warburg modifizierte Gleichung Geltung besitzt, reichen auf der alkalischen Seite bis $p_H = 8,0$, was für die praktischen Bedürfnisse vollkommen ausreicht, da alkalischere Reaktionen im Blute nicht vorkommen.

Haggard und Y. Henderson (158) fassen die Resultate aller in der Formel vorkommenden Dissoziationskonstanten in einer Konstanten zusammen, die sie als Dissoziationscharakteristik bezeichnen. Das Produkt dieser charakteristischen Konstanten mit dem Verhältnis der freien zur gebundenen Kohlensäure gibt die Wasserstoffionenkonzentration. Aus eigenen Bestimmungen und den Angaben der Literatur schließen sie, daß diese Konstante sich im Arterienblut nur wenig von acht unterscheidet und auch in vollkommen reduziertem Blute wahrscheinlich niemals kleiner als sieben ist.

Die verschiedenen Modifikationen der Gleichung von L. Henderson-Hasselbalch führen also zu absoluten Werten der Wasserstoffionenkonzentration, die unter sich leicht verschieden sind. Kein Verfahren bringt eine endgültige Lösung, vor allem weil die Bestimmung der in der Gleichung vorkommenden Konstanten nicht mit voller Sicherheit möglich ist und weil die Konstanten selbst nicht als absolut konstant angesehen werden dürfen. Der errechnete Wert von p_H unterscheidet sich von dem wahren um einen konstanten, wahrscheinlich nicht sehr großen Betrag, dessen Größe zunächst unbekannt bleibt. Eine Eichung in absoluten Zahlen ist unmöglich, weil dieselbe Schwierigkeit auch für jedes andere Verfahren zur Messung der Wasserstoffzahl des Blutes

gilt, einschließlich der Gaskette. Aber die Berechnung aus der Gleichung liefert Werte, die unter sich gut vergleichbar sind und durch eine einfache Addition auf den wahren Wert umgerechnet werden können, sobald es auf irgend einem Wege möglich sein wird, die Größe des konstanten Fehlers zu ermitteln.

Für praktische Zwecke ist es empfehlenswert, das Ergebnis der Berechnung nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung in graphischer Form in dasselbe Koordinatensystem wie die Kohlensäurebindungskurve des Blutes einzutragen. In diesem Diagramm dient als Abscisse die Kohlensäurespannung, die die Menge der freien Kohlensäure bestimmt. Als Ordinate dient die Gesamtkohlensäure, die nach Abzug der freien Kohlensäure die Menge der gebundenen angibt. Trägt man, wie wir das getan haben (Abb. 2, S. 74), am Unterrande des Koordinatensystems die freie Kohlensäure als dreieckiges Feld auf, so zeigen die über dem Oberrande dieses Dreiecks stehenden Ordinaten direkt die gebundene Kohlensäure an. Die Koordinaten dieses Systems sind also die beiden Variablen der Henderson-Hasselbalch-Gleichung. Die Auflösung derselben gibt für jedes p_H die Gleichung einer Geraden, die ihren Ausgangspunkt vom Nullpunkt des Koordinatensystems nimmt. Nach der Gleichung von Hasselbalch nehmen diese Linien infolge der Berücksichtigung der Dissoziation des Bicarbonates einen leicht gekrümmten Verlauf. Man kann also in das Koordinatensystem eine Kurvenschar fächerförmig vom Nullpunkt ausgehender fast völlig gerader Linien einzeichnen, deren jeder Punkte gleicher Wasserstoffzahl verbindet und die wir als Linien gleicher Wasserstoffzahl bezeichnet haben, wofür Michaelis (335) den Namen Isohydren vorschlägt. Wir haben eine solche Kurvenschar nach der Gleichung von Hasselbalch berechnet und in unser Diagramm eingetragen (442). Ähnliche Konstruktionen haben unabhängig davon auch Haggard und Henderson (158) ungefähr gleichzeitig veröffentlicht. Die Einzeichnung solcher Linien gestattet mit einem Blick für jeden Punkt der Kohlensäurebindungskurve die aktuelle Reaktion abzulesen.

Die Peters-Barcroft-Gleichung.

Ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der aktuellen Reaktion des Blutes beruht auf der Sauerstoffdissoziationskurve. Es war schon oben ausgeführt (S. 53–54), daß die Gleichgewichtskonstante K dieser Kurve von dem Kohlensäuredrucke abhängt, bei dem die Reaktion vor sich geht, und daß der Zusatz anderer Säuren zum Blute ebenso auf den Verlauf der Kurve einwirkt wie die Kohlensäure. Peters und Barcroft gelang nun der Nachweis, daß für Barcrofts Blut das Produkt von C_H und K konstant ist. Dies bedeutet, daß der Logarithmus von K eine einfache lineare Funktion von p_H ist. Daraus läßt sich p_H berechnen, wenn K bekannt ist. Barcroft hat in der Tat diese Beziehung benützt, um aus den verschiedenen Werten von K, die er in seinem eigenen Blute unter verschiedenen Bedingungen — nach Arbeit und auf Bergen — gefunden hatte, die aktuelle Reaktion zu berechnen. Hasselbalch (189) hat an seinem eigenen sowie an dem Blute von fünf Schwangeren vor und nach der Entbindung diese Abhängigkeit bestätigt. Auch für Rinderblut, Schweineblut und Taubenblut fand Hasselbalch diese Beziehung bestätigt. Adair (2) hat die Beziehung von K zur Kohlensäurespannung weiter untersucht. Er stellt die Formel auf $1/K = ap + b$, wo p die Kohlensäurespannung bedeutet und a und b Konstanten. Die letzte experimentelle Prüfung durch Barcroft, Bock, Hill,

Parsons, Parsons und Shoji (23) ergibt jedoch, daß die Beziehung von 1/K zum Kohlensäuredruck nicht genau eine Gerade ist, wie nach der Gleichung von Adair zu erwarten wäre, sondern daß die Kurve leicht S-förmig gekrümmt ist.

Die schon von Barcroft gemachte Beobachtung, daß bei höheren Säuregraden die Reaktion nicht mehr ohne Einfluß auf den Aggregationszustand der Moleküle ist, wurde von Rona und Ylppö (397) erweitert. Aus Versuchen an Hämoglobinlösungen mit Zusatz von Essigsäure ergab sich, daß ganz geringe Verschiebungen in der Wasserstoffionenkonzentration einen sehr deutlichen Einfluß auf den Verlauf der Sauerstoffdissoziationskurve ausüben und zwar so, daß bei steigender Acidität die prozentuale Sauerstoffsättigung rapid abnimmt. Diese Abnahme wird bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration maximal. Steigert man die Acidität noch weiter, so fängt die prozentuale Sättigung derselben Hämoglobinlösung an, wieder größer zu werden. Das Minimum der Sauerstoffsättigung liegt bei einem p_H von ungefähr 6,0. Von da an nimmt die prozentuale Sättigung nach der sauren Richtung hin etwa in ähnlicher Weise zu, wie sie vorher abgenommen hatte. Zur Erklärung denken die Verfasser am ehesten an Molekülaggregate. In diesem Bereich ist also die Peters-Barcroft-Gleichung sicher nicht mehr gültig. Doch liegt er ja weit außerhalb des physiologisch wichtigen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß noch keine Methode zur Verfügung steht, die die Wasserstoffzahl des Blutes in absoluten Werten genau zu messen gestattet. Alle verfügbaren Verfahren sind mit systematischen Fehlern behaftet, die nur die Gewinnung von Vergleichswerten erlauben. Solche Vergleichswerte allerdings lassen sich mit großer Genauigkeit gewinnen. Alle angeführten Verfahren messen nicht die Wasserstoffionenkonzentration des Gesamtblutes, auch wenn die Messung an diesem durchgeführt wird, sondern diejenige des Plasmas. Nur das Verfahren von Peters-Barcroft wird es vielleicht gestatten, die Reaktion im Innern der Blutkörperchen zu messen. Stellt man sich diese nämlich als von einer semipermeablen Membran umschlossene Zellen vor, in deren Inneren das Hämoglobin enthalten ist, so ist K der Gleichung von Hill die Reaktionskonstante im Innern der Blutkörperchen. Doch ist es neuerdings fraglich geworden, ob die geschilderte räumliche Anordnung des Blutkörperchens, die bis vor kurzem allgemein angenommen wurde, tatsächlich zutrifft.

e) Die Pufferung des Blutes.

Der Vorgang der Kohlensäureaufnahme und -abgabe im Blute verläuft nicht ebenso wie in einer einfachen Bicarbonatlösung, die eine bestimmte Menge gebundener Kohlensäure enthält und weitere Kohlensäure bei steigendem Kohlensäuredruck nur in geringen Mengen absorbiert. Schon das von den Körperchen abgetrennte Blutplasma vermag bei wachsendem Kohlensäureteildruck etwas mehr Kohlensäure zu binden. Diese Tatsache verdankt es einer Eigenschaft, die man als Pufferung bezeichnet und die darauf beruht, daß mit Zufügen saurer Valenzen durch Zutitrieren von Kohlensäure dieser basische Valenzen zur Bindung zur Verfügung gestellt werden. Die basischen Valenzen werden aus den Salzen starker Basen mit schwachen Säuren freigemacht. Im Blutplasma handelt es sich um eine Umwandlung von Biphosphat in Monophosphat mit Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite. Das Biphosphat

stellt einen Teil seines Alkalis für die Kohlensäurebindung zur Verfügung, wodurch eine allzu brüske Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite verhindert wird. Entsprechend dem recht niedrigen Phosphatgehalt des Plasmas ist jedoch diese Phosphatpufferung recht wenig wirkungsvoll. Auch die Plasmaeiweißkörper nehmen an der Pufferwirkung teil, jedoch ebenfalls nur in sehr bescheidenem Ausmaße.

Wenn trotzdem das Gesamtblut Verschiebungen seiner aktuellen Reaktion bei Zufügen saurer Valenzen größten Widerstand entgegensetzt, so beruht dies, wie Hasselbalch (192) zeigte, auf der Anwesenheit des Hämoglobins. Wäre freilich das Hämoglobin im Plasma gelöst, so würde es ebenfalls nicht die volle Wirkung entfalten [H. Straub und K. Meier (443)]. Vielmehr sind es recht eigentlich die roten Blutkörperchen selbst, die freilich dank ihres Hämoglobinreichtums, dem Blut seine ganz außergewöhnliche Widerstandsfähigkeit gegen Reaktionsänderungen verleihen. Über die dabei sich abspielenden Austauschvorgänge zwischen Plasma und Körperchen liegt eine unendlich umfangreiche Literatur schon seit sehr langer Zeit vor. Man weiß, daß es sich um Ionenverschiebungen zwischen Plasma und Körperchen handelt und daß bei Zufügen von Kohlensäure Chlorionen an die Körperchen treten und aus dem Plasma verschwinden. Das „Wie?" ist trotz aller darauf verwandten Mühe noch nicht vollkommen geklärt. Nach den einen werden nur Anionen verschoben, die Kationen nehmen an der Verschiebung nicht teil. Pro Mol Kohlensäure, das vom Plasma mehr gebunden wird, soll ein Mol Chlorionen in die Körperchen eintreten. Nach andern reicht die Anionenverschiebung quantitativ nicht aus, um die Mehraufnahme der Kohlensäure zu decken und man muß auch an Abgabe von Kationen aus den Blutkörperchen denken. Die Ionenwanderung beruht nach den einen auf rein osmotischen Austauschvorgängen durch die das Blutkörperchen umschließende semipermeable Membran. Dabei werden Verteilungsgleichgewichte an der Membran infolge ungleichmäßiger Durchgängigkeit für verschiedene Ionen entsprechend den Vorstellungen von Donnan mehr und mehr berücksichtigt. Andere glauben mit solchen rein osmotischen Vorgängen nicht auskommen zu können und zu dürfen. Sie berücksichtigen den starken Kolloidgehalt der reagierenden Phasen und weisen auf Qellungs- und Entquellungsvorgänge an den Kolloiden, auf Adsorption von Ionen und auf elektrostatische Vorgänge an den Phasengrenzen hin. Wir selbst haben Beobachtungen mitgeteilt (442—445, 452, 453, 455), die rein stöchiometrische Betrachtungsweisen nicht zu erlauben scheinen und auf die große Bedeutung der Phasengrenzkräfte hinweisen. Die Frage ist augenblicklich im Fluß, Abschließendes kann noch nicht gesagt werden.

Das Blut ist um so besser für den Kohlensäuretransport geeignet, je steiler die Bindungskurve in dem biologisch wichtigen Kohlensäurespannungs- und Reaktionsbezirk ansteigt. Um so mehr Kohlensäure kann dann das Blut aufnehmen, ohne daß der Kohlensäuredruck erheblich steigt, ohne daß die aktuelle Reaktion erheblich verschoben wird. Letztere Eigenschaft drückt sich in dem Kohlensäurebindungsdiagramm sinnfältig dadurch aus, daß die Bindungskurve seltener und erst bei größeren Druck- und Volumzuwachsen jeweils eine Linie gleicher Wasserstoffzahlen überkreuzt. Die Verlaufsform der Bindungskurve belehrt uns also über die Pufferung des Blutes, eine Eigenschaft, die man wohl auch als potentielle Reaktion bezeichnet hat. Die potentielle Reaktion ist

gekennzeichnet durch den Grad der Reaktionsverschiebung bei Zufügung einer bestimmten Säuremenge. Die Bestimmung der Kohlensäurebindungskurve, die wir (442) als einen Vorgang der Titration mit Kohlensäure aufgefaßt und beschrieben haben, stellt eben das Ergebnis dieser Titration in graphischer Form dar und erweist sich den alten Titrationsverfahren mit irgendeiner beliebigen Säure so unendlich überlegen auch dadurch, daß die Titration einmal mit der biologisch wichtigen Kohlensäure vorgenommen wird und daß zweitens die Titration nicht bis zu einem durch irgendeinen Indicator bestimmten Endpunkt durchgeführt wird, sondern daß für jedes zutitrierte Säuremol sofort direkt die Beziehung zur aktuellen Reaktion hergestellt wird. Da auch in den neuesten Arbeiten auf diesem Gebiete unter Verkennung dieser Tatsachen da und dort wieder die Forderung auftaucht, neben der Bestimmung der aktuellen Reaktion noch auf titrimetrischem Wege die potentielle Reaktion, d. h. die Pufferung zu ermitteln, so sei nochmals darauf aufmerksam gemacht, daß diese Forderung gerade durch die Ermittlung des Gesamtverlaufs der Kohlensäurebindungskurve in idealer Weise erfüllt ist. Schon L. J. Henderson hat hierauf ausdrücklich aufmerksam gemacht, indem er darauf hinweist, daß Hydrogenionenkonzentration und Säureneutralisationsvermögen keine unabhängigen Variablen sind, wie so oft bei der Diskussion der Blutalkalinität angenommen wird, sondern daß sie vielmehr so nahe voneinander abhängig sind, daß eine Messung der einen zu gleicher Zeit wenigstens sehr annähernd eine Messung der anderen ist (199, S. 311).

Besonders anschaulich kommen diese Verhältnisse zur Darstellung, wenn man das Diagramm der Kohlensäurebindung in der Weise umzeichnet, daß man als Abscisse wieder den Kohlensäuredruck, als Ordinate aber die aktuelle Reaktion aufzeichnet, wozu die Daten aus der Kohlensäurebindungskurve direkt entnommen werden können. In solchen Diagrammen kommt besonders gut zum Ausdruck, daß der Hämoglobingehalt für den Grad der Pufferung entscheidend ist, denn je größer der Hämoglobingehalt, desto flacher verläuft die Kurve [Evans (114)]. Neben dem Hämoglobingehalt kommen nach Evans noch in Betracht Unterschiede in Grad und Reichweite des Ionenaustausches zwischen Plasma und Körperchen (sekundäre Pufferung) und launische chemische Änderungen der Körperchen beim Stehen, wodurch sich die sekundäre Pufferung ändert. Nach Barcroft, Bock, Hill, Parsons, Parsons und Shoji (23) verläuft diese Kurve, die die Beziehungen von p_H zum Kohlensäuredruck ausdrückt, fast geradlinig und nur ganz leicht gekrümmt. Neun von den untersuchten Normalkurven von zehn Personen liegen innerhalb sehr enger Grenzen und unterscheiden sich vorwiegend durch ihre Höhenlage, d. h. durch die reduzierte Wasserstoffzahl, wenig durch ihre Neigung (= Pufferung). Auch das Verhältnis der gebundenen Kohlensäure zur Änderung der Wasserstoffionenkonzentration ($vCO_2 : C_H$) liegt für jede Person auf einer Geraden, die Beziehung ist so genau linear wie nur möglich. Die einzelnen Linien für verschiedene Personen wechseln etwas in Höhe und Neigung. Die allgemeine Formel, die diese Beziehungen ausdrückt, heißt:

$$vCO_2 = b\,(10^8\,C_H) + c;$$

b ist der Ausdruck der Güte der Pufferung, durchschnittlich gleich 8,4; c definiert einfach die absolute Menge aufgenommener CO_2, durchschnittlich gleich 16,6.

Auch die Umwandlung von Oxyhämoglobin in reduziertes Hämoglobin ist nicht ohne Bedeutung für den Vorgang der Pufferung. Nach van Slyke, Hastings, Heidelberger und Neill (422) hat reduziertes Hämoglobin einen geringeren Pufferwert, durch Arterialisation des Blutes kann dessen Pufferung also verbessert werden. Nach Doisy, Briggs, Eaton und Chambers (96) wird umgekehrt in den Capillaren über 50% der gesamten aufgenommenen Kohlensäure ohne Änderung der Reaktion nur infolge Reduktion des Oxyhämoglobins in das weniger saure, reduzierte Hämoglobin aufgenommen. Etwa 50% der gesamten aufgenommenen Kohlensäure wird infolge der Puffereigenschaften des Hämoglobins aufgenommen.

f) Kohlensäurebindung und Mineralstoffwechsel.

Änderungen der chemischen Atmungsregulation, die in einer Verschiebung des Säurebasen-Gleichgewichtes begründet sind, drücken sich greifbar in einer Änderung des Bicarbonat- und Kohlensäuregehaltes im Blute aus. Die Ursache dieser Verschiebung liegt aber in primären Änderungen des Stoffwechsels, die außerhalb des Bereichs der Atmung liegen. Verminderung des Bicarbonatgehaltes kann entstehen, weil andere, nichtflüchtige Säuren der Kohlensäure ihr Alkali wegnehmen, sie kann aber auch entstehen, weil zu viele basische Valenzen den Körper verlassen. Welche Störung tatsächlich vorliegt, das kann nur durch eine umfassende Bilanz aller in Betracht kommenden Ionen geklärt werden. Über die Gesamtsumme der im Plasma oder Serum gelösten Mole und Ionen unterrichtet der osmotische Druck, der durch Gefrierpunktsbestimmungen ermittelt wird. Über den Gehalt an Ionen kann man sich aus Leitfähigkeitsmessungen ein Bild machen. Die Bestimmung des Eiweißgehaltes aus der optischen Refraktion ist mit erheblichen Ungenauigkeiten behaftet. Besser ist die Bestimmung des Gesamtstickstoffes und Berechnung des Eiweißes hieraus nach Abzug des Reststickstoffes. Eiweißgehalt, Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins, am zuverlässigsten jedoch eine Trockenrückstandsbestimmung unterrichten über den Wassergehalt des Serums. Von Anionen muß neben dem Bicarbonat vor allem das Chlorid, evtl. auch das an Menge zurücktretende Phosphation bestimmt werden, letzteres in Form des säurelöslichen Phosphors. Wichtig ist die gleichzeitige Bestimmung der Kationen, von denen am besten Natrium, Kalium und Calcium getrennt ermittelt werden. Für alle diese Ionen stehen jetzt ausreichend genaue Mikromethoden zur Verfügung.

Unter den organischen Substanzen hat für die Aufstellung einer Bilanz fast ausschließlich der Reststickstoff Interesse. Seine Aufteilung in Harnstoff, Harnsäure, Indican, Kreatin usw. kann für Spezialfragen des Stoffwechsels bedeutungsvoll sein. Bei acidotischen Zuständen ist auf quantitative Bestimmung von Fettsäuren Gewicht zu legen. Die Bestimmung des Blutzuckers dagegen ist für die hier vorwiegend erörterten Fragen nur von untergeordneter Bedeutung. Aus der Analyse der einzelnen im Blutplasma enthaltenen Moleküle und Ionen kann man eine Bilanz zusammenstellen und zusehen, wie weit durch diese alle im Blut enthaltenen Bestandteile erfaßt werden. Abderhalden (1) hat das Blut verschiedener Tierarten auf die genannten und eine Anzahl weiterer, für den vorliegenden Zusammenhang weniger bedeutungsvoller Stoffe verarbeitet. Die dabei nicht von der Analyse erfaßten Stoffe betrugen

in 1000 Gewichtsteilen Serum zwischen 1,2 und 6,9 g. Das sind etwa 13% von der Gewichtsmenge der im Serum enthaltenen anorganischen Bestandteile.

Wenn es sich wesentlich um die Bilanz der anorganischen Bestandteile handelt, kann man als den Ausdruck für deren Gesamtsumme vorteilhafter den osmotischen Druck ansetzen und zusehen, wie weit dessen Größe durch den analysierten Anteil der Mole und Ionen gedeckt wird. Aus den ermittelten Gewichtsprozenten wird der Molengehalt berechnet. Für die binären Elektrolyte kann ein Dissoziationsgrad von durchschnittlich 0,8 zugrunde gelegt werden, was in erster Annäherung ausreicht. Die dem Reststickstoff entsprechenden Molionen werden berechnet unter der Annahme, daß es sich um Nichtelektrolyten handle, die pro Molekül zwei Stickstoffatome enthalten. Für den Hauptanteil des Reststickstoffs, den Harnstoff, trifft dies genau zu. Die Harnsäure enthält vier Stickstoffatome, ist aber andererseits so weitgehend dissoziiert, daß die Ionenberechnung wieder auf nahezu richtige Werte führt. Auch für die übrigen bekannten Anteile des Reststickstoffs, die an Menge sehr zurücktreten, führt die Berechnung zu einem Molionengehalt, der von dem wahren nicht allzuweit abweicht. Nur wenn unter dem Reststickstoff größere Mengen stickstoffhaltiger Substanzen vorkommen, die stark dissoziiert sind und weniger als vier Stickstoffatome enthalten, oder Nichtelektrolyten mit nur einem Stickstoffatom, dann ist der Reststickstoff zu niedrig in die Bilanz eingesetzt [H. Straub (448, 454)].

Ansätze zur Aufstellung solcher Bilanzen finden sich bei Bugarszky und Tangl (64). Sie haben in Tierversuchen im Serum Gefrierpunkt und Leitfähigkeit bestimmt und die Chloride titriert. Aus der Leitfähigkeit wurde der Elektrolytgehalt berechnet und angenommen, daß diese nach Abzug der Chloride aus Natriumcarbonat (sic.!) bestehen. Direkte Analysen des Gehaltes an gebundener Kohlensäure wurden nicht ausgeführt. Die Differenz der aus der Leitfähigkeit ermittelten Elektrolyte und der aus Gefrierpunktsbestimmungen errechneten molaren Konzentration wurde als Gehalt an organischen Molekülen angesehen. Umfassender und wichtiger sind die Bilanzen in den Tierversuchen von Bienenstock und Csáki (50). Direkt bestimmt wurden, allerdings nicht gleichzeitig in einem Versuche: Trockensubstanz, wasserlösliche und wasserunlösliche Asche, Oberflächenspannung, Refraktion, Viscosität, Gefrierpunkt, Leitfähigkeit, Wasserstoffionenkonzentration, Gesamt-N, Blutkörperchenzahl und Blutkörperchenvolumen. Umfassende Bilanzen in dem oben skizzierten Umfange wurden dann von H. Straub (448, 454) mitgeteilt. Aus der Gefrierpunktsbestimmung ergibt sich, daß das Serum eine stark 0,30 normale Lösung ist, deren molare Konzentration normalerweise nur sehr geringe Schwankungen aufweist. Von diesen rund 3027×10^{-4} Molen wird weitaus die Hauptmasse vom Kochsalz geliefert, das, zum kleinen Teil undissoziiert, vorwiegend aber als Na^+ und Cl^--Ion, im ganzen rund 1800×10^{-4} Molionen ausmacht. Als nächster wichtiger Bestandteil folgt das Bicarbonat, das zu dem Anteil des Serums an Molionen normalerweise 367 bis 497×10^{-4} beiträgt. Der Reststickstoff tritt mit durchschnittlich höchstens 142×10^{-4} Molen schon stark zurück. Der Anteil der Phosphate liegt längst in der Fehlergrenze der ganzen Betrachtungsweise mit nur $14—43 \times 10^{-4}$ Molionen. Zählt man die so bestimmten Serumanteile zusammen, so bleibt noch ein sehr bedeutender Rest von rund 630×10^{-4} Molionen, der an dem δ fehlt. Eiweiß und Zucker dürfen

zusammen mit höchstens 100×10^{-4} in diesem Reste untergebracht werden. Alles übrige ist unbekannt. Nun ist zwar die Kochsalz- und Bicarbonatbestimmung so, wie sie bisher allgemein ausgeführt wurde, mit erheblichen Fehlern behaftet. Aber ein Teil dieser Fehler, namentlich die Trennung von Serum und Körperchen ohne Kontrolle der Kohlensäureverluste, betrifft die Gefrierpunktsbestimmung ebenso. Es muß also als ausgeschlossen gelten, daß der unbekannte Rest ganz oder auch nur zum größten Teile durch diesen Bestimmungsfehler zu erklären wäre. Offenbar handelt es sich vorwiegend um unbekannte organische Substanzen. Quantitativ stimmt der Anteil dieses unbekannten Molenrestes an den im Blute gelösten Substanzen nach Abzug von Eiweiß und Zucker ziemlich genau überein mit dem Anteil, der bei der rein chemischen Aufarbeitung des Serums durch Abderhalden der Bestimmung entgangen war. Im Tierversuch hat Beckmann (32—36) ebensolche Bilanzen aufgestellt und die am Menschen erhobenen Befunde bestätigt.

Erweiterte Untersuchungen unter Einbeziehung von Leitfähigkeitsmessungen und Bestimmung der Kationen, die wir an meiner Klinik im letzten Jahre ausgeführt haben, haben diese Gesichtspunkte bestätigt und erweitert. Ausführliche Tabellen, die die Aufstellung ähnlicher Bilanzen ermöglichen, sind soeben auch von Atchley, Loeb, Benedict und Palmer (5—7) sowie von Marrack (318) mitgeteilt worden.

Die bis jetzt vorliegenden derartigen Bilanzen ergeben bei manchen Krankheiten, besonders bei Nierenkranken, ein außerordentlich buntes Bild der Serumzusammensetzung. Während beim Normalen nicht nur die Gesamtsumme aller gelösten Bestandteile, sondern auch jeder einzelne von ihnen nur ganz geringen Schwankungen unterliegt, ist dies jedenfalls beim Nierenkranken anders. Jeder einzelne kann vermehrt und vermindert gefunden werden. Chloride, Bicarbonate, säurelöslicher Phosphor, Rest-N und der Rest unbekannter Moleküle nimmt an diesen Schwankungen Anteil. Die Gesetze dieser Schwankungen sind nicht ausreichend geklärt. Ausscheidungsinsuffizienz der Exkretionsorgane und Änderungen der Zufuhr nehmen auf diese Schwankungen ebensowohl Einfluß wie offenbar das Verhalten der Gewebe und intermediäre Stoffwechselvorgänge. Oft hat man den Eindruck, daß der Organismus um jeden Preis bestrebt ist, den osmotischen Druck konstant zu erhalten. Wird der osmotische Druck z. B. durch Anstieg des Reststickstoffs gefährdet, so kann der Organismus verschiedene Wege betreten, um dem zu begegnen. Er kann Chloride, Bicarbonate oder Bestandteile des Molenrestes aus dem Serum entfernen. Für das Bicarbonat spielt dabei die Atmungsregulation die entscheidende Rolle. Vielleicht gibt es aber für die anderen Serumbestandteile ähnliche Regulationsmechanismen. Sie wären im Körpergewebe und in den Exkretionsorganen, Nieren, Darm, Drüsen zu suchen. Die Behauptung von Essen, Kauders und Porges (113), daß regelmäßig einer molaren Änderung der Chloridkonzentration in der einen Richtung eine ebenso große molare Änderung der Bicarbonatkonzentration in der anderen Richtung entspreche, trifft jedenfalls nach unseren damals schon mitgeteilten Analysen nicht zu. Fällen, bei denen sich Chloride und Bicarbonate im Serum in entgegengesetzter Richtung von der Norm entfernen, stehen andere gegenüber, bei denen beide in derselben Richtung verschoben sind und von auch nur annähernd gesetzmäßigen Beziehungen der beiden molaren Verschiebungen kann gar keine Rede sein. Unsere diesbezüglichen

Angaben werden neuerdings auch durch die Befunde von Atchley, Loeb, Benedict und Palmer bestätigt. Im Gegenteil ist die bunte Zusammensetzung der Gesamtsumme der Säureanionen ein wesentlicher und wichtiger Ausdruck der Bilanzstörung bei Nierenkranken, für die ich den Ausdruck Poikilopikrie vorgeschlagen habe (448, 454). Durch den Nachweis, daß an diesen Schwankungen nicht nur die Anionen, sondern auch die Kationen beteiligt sind, erweitert sich der Begriff der Poikilopikrie und bezeichnet nur einen Teilzustand des schon eingebürgerten allgemeineren Begriffes der Poikilionie. Die Atemstörung bei Poikilionie ist dann nur der Ausdruck dieser Bilanzstörung. Muß doch jede Verschiebung des Gleichgewichtes der fixen Basen und Säuren zu hämatogener Dyspnoe führen.

Die auf solche Weise gewonnene Bilanz der Zusammensetzung des Blutserums vermag jedoch für sich allein keinen vollständigen Einblick in die Verhältnisse zu geben, die zu einer Störung der Atmungsregulation führen können. Vielmehr gilt es, die Austauschvorgänge im Körper selbst zu klären. Aus den Geweben stammen in erster Linie die Substanzen, die durch das Blut hindurchwandern. Normale Gewebsflüssigkeit zur Analyse zu erhalten, ist zur Zeit nicht möglich. Den Inhalt der Kantharidinblase als solche anzusprechen, ist unseres Erachtens nicht angängig, da seine Zusammensetzung zweifellos der Ausdruck eines lokalen Entzündungsvorgangs ist und deshalb von dem normaler Gewebsflüssigkeit erheblich abweicht. Dagegen ergeben sich bei Ödemkranken wertvolle Aufschlüsse durch gleichzeitige Analyse des Serums und der Ödemflüssigkeit, die durch einfachen Einstich mit der Franckeschen Nadel meist mühelos in ausreichender Menge gewonnen werden kann. Beckmann (29) hat wertvolle derartige Analysen ausgeführt und festgestellt, daß bemerkenswerte Unterschiede zwischen Serum und Ödemflüssigkeit bestehen, namentlich im Eiweiß- und Kochsalzgehalte. Fodor und Fischer (123) haben später ähnliche Untersuchungen mitgeteilt, in denen sie hauptsächlich kolloidchemische Gesichtspunkte berücksichtigten. Für das Säurebasen-Gleichgewicht bedeutungsvoll ist vor allem die Analyse des Bicarbonatgehaltes der Ödemflüssigkeit in ihrer Beziehung zum Serum und die Bestimmung der aktuellen Reaktion. Die von Frau Gollwitzer-Meier aufgenommenen dahin zielenden Untersuchungen ergeben schon jetzt recht beachtenswerte Resultate. Wo hydropische Ergüsse in einzelnen Körperhöhlen auftreten, ist auch deren Analyse für die Gesamtbilanz heranzuziehen. Die bisher vorliegenden Befunde weisen darauf hin, daß der Schlüssel für das Verständnis des Säurebasen - Gleichgewichtes im Gewebe zu suchen ist. Erst wenn es gelingt, das Problem bis zu dieser Quelle zu verfolgen, wird seine Aufklärung möglich sein.

Die Untersuchung anderer Gewebsflüssigkeiten hat für die Gesamtbilanz nur untergeordnete Bedeutung. Für das Verständnis lokaler Regulationsvorgänge besitzt sie jedoch hervorragende Wichtigkeit. Eine Ausnahme macht vielleicht die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis, weil er in Beziehungen zu der Flüssigkeit steht, die die nervösen Centralorgane umspült und für die Regulation der Atmung von großer Bedeutung ist. Frau Gollwitzer-Meier (328) fand die aktuelle Reaktion des normalen Liquor cerebrospinalis etwas alkalischer als die des Blutes. Die Kohlensäurebindungskurve ist außerordentlich schwach gepuffert. Bei epidemischer Meningitis findet sich eine bedeutende Reaktionsverschiebung im Liquor bis auf $p_H = 7,06$ und der Bicarbonatgehalt ist stark

vermindert. Auch Parsons und Shearer (354) fanden Acidose des Liquors bei epidemischer Meningitis.

Aber nicht nur der Austausch des Blutes mit dem Gewebe, sondern auch die Tätigkeit der Exkretionsorgane ist unter Kontrolle zu stellen. Die Tätigkeit der Schweißdrüsen ist in diesem Zusammenhange kaum erst erforscht, zumal sich der Gewinnung unveränderten Schweißes größte Schwierigkeiten entgegenstellen. Auch im Verdauungskanal finden sich wichtige Austauschvorgänge im Säurebasen-Gleichgewicht. Sie hängen zum Teil mit der Produktion von Verdauungssäften zusammen, deren Reaktion stark von der des Blutes abweicht. So drückt sich die Magenverdauung auf ihrer Höhe in einer Beeinflussung des Chlorid- und Bicarbonatgehaltes im Blute aus, worüber später noch genauer zu sprechen ist. Der Einfluß der Darm- und Bauchspeichelsekretion bewirkt eine Verschiebung in umgekehrter Richtung. Bedeutungsvoller als diese rasch sich ausgleichenden Schwankungen ist die Bildung und Ausscheidung unlöslicher Salze mit Basenüberschuß im Darm, durch die erhebliche Mengen überschüssiger Basen den Körper verlassen können. Es handelt sich vor allem um Phosphate und Carbonate der Erdalkalien, deren Abgang im Stuhl einen starken Einfluß auf die Körperbilanz ausüben kann, ohne daß es heute leicht möglich wäre, ihn quantitativ zu erfassen.

Das mächtigste Organ zur Regulation des Säurebasen-Gleichgewichtes scheint jedoch die Niere zu sein, der die Aufgabe zufällt, saure und basische, nichtflüchtige Valenzen immer gerade in dem Verhältnis auszuscheiden, daß die richtige Zusammensetzung des Blutes und der Gewebe gewahrt wird. Zu diesem Zwecke vermag die Niere die Harnreaktion sehr stark nach der sauren und basischen Seite zu verschieben, etwa in dem Reaktionsbereich, der vom reinen Mono- bis zum reinen Diphosphat reicht. Da von den Molekülen der Salze starker Säuren mit starken Basen immer gleich viel Anionen wie Kationen ausgeschieden werden müssen, kann die Niere diese Reaktionsänderungen nur mit Hilfe schwächerer Säuren vollbringen. Dazu bedient sie sich vor allem der Phosphorsäure. Bei basischer Reaktion vermag sie außerdem Bicarbonate und selbst Carbonate auszuscheiden. Bemerkenswert ist nach den Feststellungen von Davies, J. B. S. Haldane und Peskett (88), daß es im Urin eine maximal mögliche Konzentration von Chlorionen gibt, etwa 0,33 molar. Das Maximum für Bicarbonat hat denselben Wert. Werden Chloride und Bicarbonate zugleich ausgeschieden, so hat die höchste mögliche Summe ihrer molaren Konzentration denselben Wert. Dies bedeutet, daß die Niere basische Valenzen, also Natrium, nur in einer molaren Höchstkonzentration von 0,33 n auszuscheiden vermag und daß die Bicarbonatausscheidung nicht unabhängig ist von der Chloridausscheidung. Neben der aktuellen ist auch die potentielle Harnreaktion und die absolute Harnmenge zu beachten und daraus der Überschuß der ausgeschiedenen sauren oder basischen Valenzen gegenüber der Blutreaktion zu beachten. Die kranke Niere verliert nicht nur die Fähigkeit zur Variation der molaren Konzentration und der Konzentration der einzelnen Salzanteile, sondern auch zur Variation der Harnreaktion [Beckmann (36, 37)], ein Zustand, der zu schwerer Störung des Säurebasen-Gleichgewichtes im Körper führt. Ein wichtiges Zeichen für Änderungen im Säurebasen-Stoffwechsel des Körpers und beginnenden Alkalimangel ist auch das seit langem bekannte Auftreten vermehrter Ammoniakmengen im Harn. Statt in der Leber

zur Harnstoffsynthese verwendet zu werden, wird der Ammoniak bei Basenmangel zur Säureneutralisation zur Verfügung gestellt und in entsprechenden Mengen im Harn ausgeschieden.

Daß schließlich zur Aufstellung einer vollständigen Bilanz auch die Zufuhr in der Nahrung eingehendster Beachtung bedarf, ist selbstverständlich. Vor allem kommt es darauf an, ob mit der Nahrung ein Überschuß an fixen Säuren oder Basen zugeführt wird. Die in vielen Nahrungsmitteln enthaltenen organischen Säuren werden zum größten Teile im Körper verbrannt und stellen das zu ihrer Neutralisation verwendete Alkali dem Körper zur Verfügung. Erst neuerdings hat man sich mit dieser Frage intensiver befaßt. Genaue Angaben über die Säure- und Basenäquivalente der Nahrung finden sich bei R. Berg (47, 48, 395). Säureüberschuß besitzen u. a. Fleisch, Getreide und Getreidemehle, Bier. Basenüberschuß findet sich in Kartoffeln und frischen Gemüsen.

Das Schicksal des Bicarbonations, das für die Atmungsregulation entscheidend ist, kann also nicht von dem der andern anorganischen und mancher organischer Ionen getrennt werden. Ein vollständiger Überblick ergibt sich nur durch Aufstellung einer vollständigen Bilanz des Mineralstoffwechsels, wobei Einfuhr, Ausscheidung, vor allem aber der intermediäre Austausch zwischen den verschiedenen Körperflüssigkeiten zu beachten ist. Dabei ergibt sich die feine Regulationsmöglichkeit des Körpers, die ihn befähigt, die Zusammensetzung der wichtigen Gewebe konstant zu erhalten und die ihm trotzdem vor allem in den Stützgeweben, Knochen und Bindegewebe, große Lagerräume zur Verfügung stellt, in denen die Salze abgelagert und für dringende Anforderungen bereit gehalten werden. Im allgemeinen vermag der Körper durch die Leitung des Appetits und durch die ausgezeichnete Anpassungsfähigkeit der Ausscheidungsorgane die minerale Zusammensetzung aufrecht zu erhalten, ohne von diesen Reserven sehr weitgehenden Gebrauch zu machen. Die ganze Fülle der ihm zur Verfügung stehenden Möglichkeiten enthüllt sich erst in Zeiten der Not. Dann aber ist die Atmungsregulation und deren Änderungen ein besonders feiner Indicator für das Auftreten der Bilanzstörung. Damit wird die Lehre von der Atmung zugleich ein wichtiges Teilstück der Lehre vom Mineralstoffwechsel, dessen Beforschung durch die letzten Fortschritte auf dem Gebiete der Atmungspathologie neue Antriebe erhalten hat.

III. Physiologische Verhältnisse der Atmungsregulation.

Die alveolare Kohlensäurespannung.

Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft hält sich nach den Feststellungen von Haldane und Priestley bei ein und derselben Versuchsperson unter den wechselndsten Bedingungen bemerkenswert konstant. Bei verschiedenen Versuchspersonen ist sie jedoch unter sonst gleichen Bedingungen etwas verschieden. Als normale Grenzen werden von allen Untersuchern übereinstimmend Werte zwischen 35 und 45 mm Hg Kohlensäurepartialdruck angegeben. So liegt der Wert für Priestley als Durchschnitt einer Periode von 18 Monaten bei 44,8 mm, für Haldane bei 39,5 mm. Bei H. Straub (457) fanden sich vom 24. 4. bis 9. 5. und vom 16.—18. 5. 1911 in 18 Einzelbestimmungen Werte

von durchschnittlich 42,3 mm, Maximum 42,7, Minimum 41,9 mm. In denselben Monaten des folgenden Jahres vom 8. April bis 18. Mai fand sich bei derselben Versuchsperson Maximum 43,2, Minimum 42,1, Durchschnitt 42,8. Es handelt sich bei diesen Beispielen um besonders gut mit der Methode vertraute Versuchspersonen. Bei Straub wurde ferner besonderer Wert darauf gelegt, die Bestimmungen stets unter möglichst gleichartigen Versuchsbedingungen auszuführen, was Tageszeit, Ernährungsverhältnisse u. dgl. betraf. Bei weniger Geübten muß man mit etwas größeren Schwankungen der Einzelwerte rechnen. Bemerkenswert ist, daß bei Straub 1912 ein Sprung der alveolaren Kohlensäurespannung eintrat. Während sie sich bis dahin um einen Mittelwert von 42,5 mm während eines Zeitraumes von $2^1/_2$ Jahren bewegt hatte, senkte sie sich 1912 mit der Übersiedlung nach München auf einen Durchschnittswert von wenig über 38 mm, auf dem sie sich seitdem bis heute hält, unabhängig von dem Wohnort. Genau dieselbe Beobachtung wurde gleichzeitig an K. B. gemacht, der bis 1912 Werte von rund 42 mm aufgewiesen hatte, 1912 ebenfalls nach München übersiedelte und seitdem Werte der alveolaren Kohlensäurespannung von rund 38,5 mm aufweist. Der Grund dieser einmaligen sprungweisen Änderung der Kohlensäurespannung trotz ungeänderter Technik bei zwei mit der Methode gut vertrauten Versuchspersonen ist unbekannt.

Fitzgerald und Haldane (118) bestimmten den alveolaren Kohlensäuredruck bei einer großen Anzahl von Normalpersonen beiderlei Geschlechts und fanden, daß Frauen im Durchschnitt eine niedrigere Spannung haben als Männer und Mädchen eine niedrigere als Knaben. Der Durchschnittswert war für Männer 39,2 mm, für Frauen 36,3 mm, für Knaben 37,2 mm und für Mädchen 35,2 mm Hg. Innerhalb jeder dieser Gruppen fanden sich aber ebenfalls wieder stark schwankende Werte. Miß Fitzgerald (119) fand, daß zwischen dem Hämoglobingehalt und der Zahl der roten Blutkörperchen einerseits, dem alveolaren Kohlensäuredruck andererseits keinerlei Parallelismus besteht. Als durchschnittlicher mittlerer Normalwert wird allgemein eine Kohlensäurespannung von 40 mm angenommen.

Dieser Normalwert wird nicht nur bei den üblichen Barometerdrucken festgehalten, sondern auch bei starken Druckschwankungen. Hill und Greenwood (236) sowie Boycott und Haldane (57) haben sich in pneumatischen Kammern Luftdrucken bis zu 4600 mm Hg ausgesetzt, ohne daß sich ihre alveolare Kohlensäurespannung wesentlich geändert hätte. Dasselbe fanden Haldane und Priestley (170) in der Tiefe eines Bergwerkes bei 832 mm Barometerdruck. Auch bei Senkung des Luftdruckes in der Stahlkammer bis zu einem für verschiedene Versuchspersonen nicht ganz konstanten Wert von rund 550 mm Barometerdruck ändert sich die alveolare Kohlensäurespannung nicht [Boycott und Haldane(57)]. Bei weiterer Senkung des Luftdruckes macht sich Sauerstoffmangel geltend. Sorgt man aber durch Anreicherung der Kammerluft mit Sauerstoff dafür, daß kein Sauerstoffmangel eintritt, so kann noch bis zu Luftdruckwerten von etwa 300 mm der Kohlensäuredruck der Alveolarluft auf seinem Normalwerte gehalten werden.

Die Kohlensäurespannung des Blutes im rechten Herzen bewegt sich nach Porges, Leimdörfer und Markovici (377) zwischen 39 und 50 mm Hg, da die genannten Autoren in der nach Plesch gewonnenen Lungenluft $5^1/_2$—7% Kohlensäure nachwiesen. In den Arbeiten von Straub, Beckmann, Erdt

und Mettenleiter (437—440) finden sich vereinzelt noch höhere Normalwerte. Auch die Werte, die Sonne (426) mit etwas abweichender Technik gefunden hat, liegen meist zwischen den oben genannten Grenzen, der höchste Normalwert ist 52,8 mm. Nach Plesch (371) können noch Werte bis 60 mm normal sein. An verschiedenen Tagen läßt sich unter sonst gleichen Versuchsbedingungen bei ein und derselben Versuchsperson nach Kauders und Porges (257) in besonders ausgesuchten Versuchen über längere Tage manchmal auch im Venenblute eine gleichmäßige Kohlensäurespannung nachweisen. Vielfach aber finden sich auch dann, wenn Tageszeit und Verdauungsverhältnisse gleich gewählt sind, große Schwankungen [Porges, Leimdörfer und Markovici (377) Tab. IV, Schw. Ign. 7,30 und 6,54$^0/_0$ = 52,1 und 46,6 mm Hg an zwei aufeinander folgenden Tagen]. Ähnliche Unterschiede finden sich in den Untersuchungen von Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (439). Diese zeigen, daß die Spannung der Kohlensäure im Blut des rechten Herzens in groben Zügen dem Verlauf der Spannungskurve des arteriellen Blutes folgt; doch hat die Spannungskurve des venösen Blutes nicht den regelmäßigen Charakter wie im arteriellen. Der Unterschied zwischen arterieller und venöser Kohlensäurespannung weist bei derselben Versuchsperson große Schwankungen auf, bei H. S. an einem Tage 0,5—3,0 mm, an einem anderen 3,6—6,7 mm, ähnliche Unterschiede auch bei den anderen Versuchspersonen. Dieses Schwanken wird von den genannten Autoren damit erklärt, daß nach Krogh und Lindhard (271) beim Menschen das Minutenvolumen während der Ruhe in sehr weiten Grenzen, zwischen 2,8 und 8,7 Litern schwankt. Neben der Geschwindigkeit des Blutstroms ist für die Differenz der Kohlensäurespannung zwischen Venen- und Arterienblut die Menge der Kohlensäure maßgebend, die im Gewebe in der Zeiteinheit gebildet und durch das Venenblut der Lunge zugeführt wird, in der die Einstellung auf die richtige Kohlensäurespannung erfolgt. Die Tatsache, daß die Kohlensäurespannung des venösen Blutes der des arteriellen nur in groben Zügen folgt, verbietet es nach Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter, die Kohlensäurespannung nach Plesch als genauen Maßstab der Atmungsregulation zu verwenden.

Der Abstand der Kohlensäurespannung des arteriellen und venösen Blutes ist bei den meisten Versuchspersonen größer als bei H. S. So fanden Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter bei den letzteren drei Versuchspersonen Werte, die zwischen 3 mm und 10 mm liegen. Christiansen, Douglas und Haldane (77) fanden an vier Versuchspersonen Werte, die sich zwischen 7,8 mm und 11,4 mm bewegen, wobei sie sich zu den Bestimmungen im Venenblut ihrer eigenen Technik bedienten. Sonne (426) fand bei vier Personen Werte zwischen 6,4 und 11,4 mm, wobei er ebenfalls eine etwas abweichende Technik der Bestimmung im Venenblute gebrauchte. Krötz (262) fand bei sich selbst nach Haldane 43,0, nach Plesch 50,5 mm Spannung als Durchschnitt vieler Bestimmungen, also einen Unterschied, der mit den oben genannten übereinstimmt.

Die Körperhaltung, bei der die Alveolargasanalysen ausgeführt werden, ist nicht ohne Einfluß auf das Ergebnis. Für die Bestimmungen nach der Methode von Haldane - Priestley ist dieser Einfluß näher untersucht. Die meisten Bestimmungen wurden in bequemer sitzender Stellung ausgeführt, bei Kranken dagegen vorwiegend im Bette bei halber Seitenlage. Liljestrand

und Wollin (287) fanden bedeutende Unterschiede bei verschiedenen Körper lagen. Beim Stehen ist die Alveolarluft am ärmsten an Kohlensäure, am reichsten an Sauerstoff, dann kommen sitzende Stellung, Rückenlage und Bauchlage. Individuelle Unterschiede kommen offenbar vor, da bei G. L. die Werte im Stehen und Sitzen nahe beieinander liegen, während bei G. W. der Abstand größer ist. Als Mittelzahlen geben Liljestrand und Wollin für sich folgende Werte:

	Rückenlage	Bauchlage	Sitzen	Stehen	
G. L.	5,65%	5,81%	5,34%	5,19%	CO_2
G. W.	5,77%	5,83%	5,66%	5,27%	CO_2

Dies bedeutet einen Unterschied in der Kohlensäurespannung der extremsten Werte für jede Versuchsperson um 4—4,5 mm, also Unterschiede, die für die praktische Anwendung der Methode sehr wohl in Betracht kommen. Die Autoren erörterten die Frage, wieweit Fehler der Methode diese Unterschiede zu erklären vermögen und lassen es offen, ob sie auf tatsächlichen Unterschieden der Atmungsregulation beruhen. Higgins (229) stellte etwa gleichzeitig dieselben Einflüsse der Körperlage fest. Es war ohne jeden Einfluß, ob die Versuchsperson unmittelbar vor der Analyse in die betreffende Stellung gebracht wurde oder schon längere Zeit in dieser verharrte. Er nimmt an, daß um so höhere Werte gefunden werden, je bequemer die Körperhaltung ist, und lehnt nervöse Einflüsse der Zwerchfellstellung auf das Atemzentrum ab.

Die Kohlensäurebindungskurve.

Die Bindungskurven verschiedener Normalpersonen sind unter sonst gleichen Versuchsbedingungen nicht identisch, unterscheiden sich aber nur um mäßige Beträge. Der Bezirk, in den die Bindungskurven von Straub und seinen Mitarbeitern unter den zur Zeit in Deutschland herrschenden äußeren Bedingungen fallen, ist in Abb. 2 nach oben durch eine punktierte Linie umgrenzt. Sein Unterrand stimmt mit dem durch unterbrochene Linien begrenzten Bezirk überein, den bis zu einer Spannung von 100 mm Peters Barr und Rule (367) auf Grund der Bestimmungen zahlreicher Autoren abgegrenzt haben. Der Oberrand des hier angenommenen Normalbezirkes liegt nur unbedeutend, etwa zwei Vol.-% höher als der von Peters und seinen Mitarbeitern. Diese etwas weitere Begrenzung nach oben hin erklärt sich wohl dadurch, daß Straub und Mitarbeiter die Schwankungen des Verlaufs der Bindungskurve während über eines Jahres verfolgt haben, wobei sie nur zu bestimmten Jahreszeiten vorübergehend die hohe Lage der Bindungskurve ermittelten. Praktisch können beide Bezirke als identisch betrachtet werden. In diesen Normalbezirk fallen die Werte von Christiansen, Douglas und Haldane (77) an ihrem eigenen Blute, die Werte von Hasselbalch (189) am eigenen und dem Blute von fünf Frauen nach der Geburt, also zu einer Zeit, wo die durch die Schwangerschaft herbeigeführte Änderung der Blutbeschaffenheit als abgeklungen zu gelten hat, die Bestimmungen von Sonne und Jarlöv (427) an sechs Normalpersonen, die Bestimmungen von Parsons (352), Liljestrand und Lindhard (288), Krogh und Liljestrand (273, Campbell und Poulton (69), die Werte von Davies, Haldane und

Kennaway (87), die bis 200 mm Kohlensäurespannung in diesem Bezirke liegen, bei höheren Spannungen etwas darüber und die bis zu dem hohen Spannungswerte von 497 mm reichen. Ferner liegen in diesem Normalbezirk Bestimmungen von Joffe und Poulton, von Eppinger und Schiller (112), je eine Bestimmung bei zehn Personen, von Means, Bock und Woodwell (327) zwei Kurven von Normalpersonen, von Peters, Barr und Rule (367) drei Kurven von Normalpersonen, von Barcroft, Bock, Hill, Parsons, Parsons und Shoji (23) die Kurven von zehn Normalpersonen, die Werte von E. J. Warburg (464) und die Bestimmungen von Bramigk und Cobet (59). Der Bezirk umfaßt auch die Normalbezirke, wie sie von van Slyke (419) sowie von Strauß, Popescu-Inotesti und Radoslav (456) angegeben werden und mit deren Grenzen er fast vollkommen übereinstimmt. Über den Verlauf der Kohlensäure-

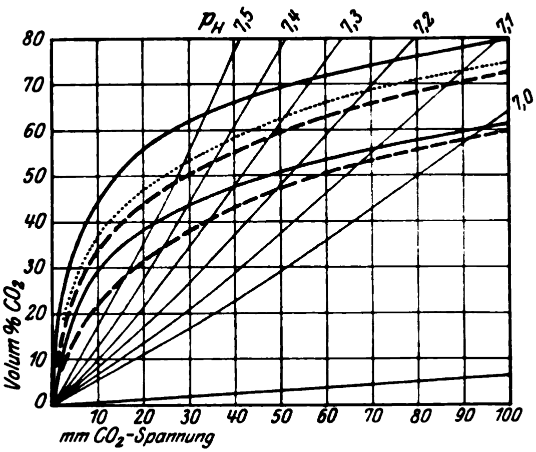


Abb. 2. Normalbezirke der Kohlensäurebindungskurven. Unterbrochene Linien = Grenzen der Weltliteratur nach Peters, Barr und Rule. Punktierte Linie = oberer Rand des Bezirkes von Straub, Meier und Schlagintweit. Ausgezogene Linien = Normalbezirk von Straub und Meier unter den 1917—1919 infolge der Hungerblockade in Deutschland herrschenden Ernährungsverhältnissen. Ordinaten = Gesamtkohlensäure des Blutes. Abscissen = Kohlensäurespannung in mm Hg. Dreieck am Unterrande = physikalisch absorbierte Kohlensäure. Vom Nullpunkte geht eine Schar von Linien gleicher Wasserstoffzahl aus, berechnet nach Hasselbalch.

bindungskurven, der bei allen diesen Versuchen bei Körperwärme, d. h. 37—38° bestimmt wurde, herrscht also vollkommene Übereinstimmung. Einige Autoren haben im direkt entnommenen Arterienblute den Kohlensäuregehalt bestimmt, ohne die zugehörige Spannung zu ermitteln. Da diese Spannung aber bei Normalpersonen sich nur wenig von 40 mm unterscheidet, kann wenigstens annähernd ein Schluß auf die Höhenlage der Kurve aus diesen Bestimmungen gezogen werden. Solche Werte, die auch in demselben Normalbezirk zu liegen scheinen, finden sich in der Arbeit von Hürter (247) bei den vier untersuchten Normalpersonen, von Harrop (175) bei zehn Normalpersonen, eine Angabe von Meakins und Davies (325) und zehn Werte bei Eppinger und Schiller (112).

Auch bei einer Reihe von Säugetieren wurde der Normalbezirk der Kohlensäurebindungskurve ermittelt. Die vorliegenden Normalkurven fallen durchweg

in denselben Bezirk wie die des Menschen. Die älteste hierher gehörige ist die Kurve, die Jaquet mit der mühsamen Luftpumpenmethode an Rinderblut gewonnen hat (252). In denselben Bezirk fallen die Kurven, die Hasselbalch und Warburg (192) und Warburg (464) für Ochsenblut mitteilen. Besonders zahlreiche Bestimmungen wurden an Kaninchenblut ausgeführt. Eine solche Kurve findet sich bei Löwy und Münzer (296), bei Warburg (464), ein Normalbezirk auf Grund von 75 Einzelbestimmungen wird von Beckmann und Meier abgegrenzt (33). Er stimmt mit dem menschlichen vollkommen überein. Haggard und Y. Henderson (158) teilen eine Reihe Bindungskurven von Hundeblut mit, die alle in denselben Bezirk fallen. Einzelne Kurven von Schweineblut, Pferdeblut und von Taubenblut finden sich bei Warburg (464). Auch sie fallen in den Normalbezirk. Der Bicarbonatgehalt des Blutes scheint demnach nicht nur für den Menschen, sondern auch für zahlreiche Säugetiere und sogar für Tauben sehr gleichmäßig auf dieselben, wenig schwankenden Werte eingestellt zu sein.

Der Oberrand des Normalbezirkes verläuft dem Unterrande nahezu parallel, indem er sich von diesem um rund 14 Vol.-% unterscheidet. Erst bei hohen Kohlensäurespannungen entfernen sich die Grenzen etwas stärker voneinander, doch macht sich dies erst in Gebieten bemerkbar, die jenseits des im Körper vorkommenden Spannungsbereichs liegen. Bei 200-mm Kohlensäurespannung hat sich der Oberrand vom Unterrande um rund 18 Vol.-% entfernt. Offenbar macht sich bei diesen hohen Kohlensäurespannungen der Umstand stärker bemerklich, daß das Blut verschiedener Individuen verschieden stark gepuffert ist, so daß der Neigungswinkel des Anstiegs sich ändert. Die normal gepufferte Kurve steigt in der Weise an, daß bei einem Anstieg des Kohlensäuredrucks von 40 mm, wie er im Arterienblute herrscht, bis auf 100 mm, wie er im Gewebe vorkommen mag, rund 17 Vol.-% Kohlensäure mehr gebunden werden können. Da das maximal gesättigte Blut etwa 18 Vol.-% Sauerstoff faßt und der respiratorische Quotient niedriger als eins ist, kann allein durch diesen Neigungswinkel der Bindungskurve die bei der Oxydation im Gewebe gebildete Kohlensäure völlig aufgenommen werden, auch wenn das Blut im Gewebe vollkommen seines Sauerstoffs beraubt wird. Da außerdem, wie früher erwähnt (S. 49), allein durch die Umwandlung des Oxyhämoglobins in das weniger saure reduzierte Hämoglobin 7 Vol.-% Kohlensäure mehr gebunden werden können, ist für die Aufnahme der Kohlensäure aus dem Gewebe in das Blut durch den gepufferten Verlauf der Kohlensäurebindungskurve reichlichst gesorgt.

Der verschiedene Grad der Pufferung der Bindungskurve drückt sich darin aus, daß die Kurven verschiedener Personen nicht vollkommen parallel verlaufen. Der Pufferungsgrad hängt vor allem von dem Hämoglobingehalte des Blutes ab (190). Doch ist, wie wir zeigen konnten (443), nicht der Hämoglobingehalt schlechthin entscheidend. Die Pufferung beruht vielmehr auf dem Ionenaustausch zwischen Plasma und Blutkörperchen, deren Grenzfläche für die Austauschvorgänge von entscheidendem Einfluß ist. Im ganzen genügt wohl die Berücksichtigung des Hämoglobingehaltes. So überkreuzt bei den Untersuchungen von Straub, Meier und Schlagintweit (450) die Bindungskurve von Kl. M. entsprechend dem etwas niedrigeren Hämoglobingehalte die Kurven ihrer männlichen Kollegen in der Weise, daß die Punkte bei niedriger Kohlensäurespannung bis zu $3^1/_2$ Vol.-% höher liegen, bei mittlerer Spannung tritt

Kreuzung der Kurven ein und bei Spannungen über 200 mm liegen die Punkte von Kl. M. etwa 4 Vol.-% unter denen der übrigen Teilnehmer. Bei Polycythaemia rubra andererseits fanden Straub und Meier (444) ganz ungewöhnlich stark gepufferten Verlauf der Bindungskurve. In zwei derartigen Fällen mit 151 bzw. 145% Hämoglobin lag die Bindungskurve bei 40 mm Spannung um 11 Vol.-% tiefer als eine Normalkurve, deren Höhenlage bei hoher Kohlensäurespannung erreicht wurde. Der niedrige Verlauf solcher Bindungskurven bei normaler Kohlensäurespannung hat Yllpö (476) zu der Annahme einer acidotischen Konstitution der Neugeborenen verleitet. Schon Hasselbalch (190) zeigte demgegenüber, wie Yllpö nur in mühevoller Arbeit die altbekannte Tatsache aufzeigt, daß der Neugeborene ein sehr hämoglobinreiches Blut besitzt. Daß aber neben dem Hämoglobingehalt auch andere Verhältnisse für den Austausch zwischen Körperchen und Plasma und damit für die Pufferung der Kurve von Bedeutung sind, zeigen die Beobachtungen von Straub, Meier und Schlagintweit (450 und 451), die nachwiesen, daß in Deutschland während des Krieges unter dem Einfluß der Hungerblockade eine erhebliche Veränderung des Blutes sonst gesunder Personen auftrat, die sich unter anderem in wesentlich geringerer Pufferung der Kohlensäurebindungskurve äußerte (Abb. 2). Nur dann, wenn man solche Einflüsse ausschließen und einen normalen Hämoglobingehalt annehmen darf, ist es möglich, mit weitgehender Zuverlässigkeit aus der Bestimmung eines einzigen Punktes der Kohlensäurebindungskurve deren ganzen Verlauf zu konstruieren, indem man ihn einfach parallel dem Rande des Normalbezirkes durchzieht. Die eben genannten Bedenken gegen die allgemeine Anwendung dieses Verfahrens waren der Grund, weshalb wir (442) an Stelle der Bestimmung eines einzigen Punktes für wissenschaftliche Zwecke die Konstruktion der ganzen Bindungskurve aus mehreren tatsächlich bestimmten Punkten verlangten, weil man nur so auch den Pufferungsgrad der Bindungskurve ermitteln kann, neben der aktuellen auch die potentielle Reaktion des Blutes feststellt.

Der Arterienpunkt,

dessen Bestimmung für die Theorie der Atmungsregulation von der entscheidensten Bedeutung ist, wurde bisher nur verhältnismäßig selten beim Menschen ermittelt. Seine große Bedeutung liegt in dem Umstande, daß aus ihm nach der Formel von Henderson - Hasselbalch die aktuelle Reaktion des Arterienblutes berechnet werden kann. Berechnet man zunächst die Wasserstoffzahl für 40 mm Spannung, d. h. die reduzierte Wasserstoffzahl Hasselbalchs, so erhält man aus dem Normalbezirk der Kohlensäurebindungskurve unmittelbar, daß diese reduzierte Wasserstoffzahl normalerweise zwischen $p_H = 7,26$ und 7,39 schwanken kann. Berücksichtigt man ferner, daß die alveolare Kohlensäurespannung von dem Mittelwert von 40 mm nach oben und unten je um 5 mm abweichen kann, so würden sich daraus als äußerste mögliche Werte $p_H = 7.23$ und 7,42 ergeben. Diese Extreme werden sich verhältnismäßig selten finden, da kaum einmal die niedrigst mögliche Bindungskurve zugleich mit dem höchstmöglichen Wert der Kohlensäurespannung, kaum die höchstmögliche Bindungskurve zugleich mit der niedrigsten Spannung unter physiologischen Verhältnissen vorkommen dürfte. In der Tat liegen die bisher tatsächlich bekannten Werte ziemlich erheblich von dem sauersten und etwas von dem basischsten

Werte entfernt. Sie bewegen sich für p_H reguliert etwa zwischen 7,28 und 7,40. Aus den Bindungskurven und den vorliegenden Angaben über die alveolare Kohlensäurespannung läßt sich die regulierte Wasserstoffzahl für Christiansen, Douglas und Haldane (77) berechnen. Sie liegt für erstere bei 7,37, für die beiden andern bei 7,32. Auch die Punkte die Liljestrand und Lindhard (288) angaben, liegen in diesem Bereich. Die auf dieselbe Weise ermittelten Punkte von zwei Normalpersonen durch Means, Bock und Woodwell (327) liegen bei p_H = 7,35 und 7,32. Nach Straub und Meier (446) liegen die Normalwerte der regulierten Wasserstoffzahl, die sie ebenfalls auf dieselbe Weise ermittelten, zwischen 7,30 und 7,40 und zwar im allgemeinen näher dem sauren Werte, so daß sich als Durchschnittswert die Zahl 7,33 ergibt. Diese Zahlen sind nicht direkt als Normalwerte aufzufassen, da sie in Deutschland während des Krieges, also unter stark abnormen Ernährungsverhältnissen gewonnen wurden. Nach dem Kriege, 1921/22, fanden dann Straub, Gollwitzer-Meier und Schlagintweit (450) bei gesunden Ärzten Werte, die zwischen 7,28 und 7,40 liegen. Die direkte Ermittlung des Arterienpunktes aus der Analyse des Arterienblutes wurde beim Menschen leider bisher nur selten ausgeführt. Bei Means, Bock und Woodwell finden sich einige solche Bestimmungen bei verschiedenen Krankheiten. Die anderen Untersucher, die die Arterienpunktion ausgeführt haben, haben sich meist darauf beschränkt, nur den Kohlensäuregehalt, nicht aber gleichzeitig die Kohlensäurespannung des Arterienblutes zu ermitteln oder sie haben nur die Bindungskurve, nicht aber den Kohlensäuregehalt festgestellt. Beide Bestimmungen zusammen sind aber zur Definierung des Arterienpunktes unentbehrlich. Campbell und Poulton (70) haben solche bis dahin fehlenden Beobachtungen mitgeteilt und vor allem die direkt aus dem Arterienblute gewonnenen Werte mit den Kohlensäurespannungen der Alveolarluft verglichen. Entsprechend den tierexperimentellen Feststellungen von Krogh (264—270) fanden sie, daß bei nicht Schweratmigen die alveolare bis auf wenige Millimeter mit der arteriellen Kohlensäurespannung übereinstimmt. Die Ermittlung des Arterienpunktes aus der alveolaren Kohlensäurespannung und der Bindungskurve bedeutet also in diesen Fällen keine in Betracht kommende Fehlerquelle. Bei Atemnot dagegen ist die alveolare Kohlensäurespannung stets niedriger als die arterielle. Die regulierte Wasserstoffzahl, die sich nach Haldanes Formel für die drei nicht als pathologisch bezüglich der Atmung zu wertenden Fälle (Patellarfraktur, Akromegalie, chronische Otitis media) berechnet, liegt ziemlich weit auf der basischen Seite, 7,44, 7,35, 7,40. Möglicherweise ist der Wert 7,44 etwas zu basisch infolge eines geringen Bestimmungsfehlers der Kohlensäurespannung im Arterienblute, die zu nur 34 mm angegeben wird, was bei einer alveolaren Spannung von 38,6 nicht recht glaubhaft scheint.

Bei Tieren sind direkte Analysen des arteriellen Blutes häufiger vorgenommen worden. Haggard und Henderson (158) haben zahlreiche Bestimmungen an Hunden vorgenommen und geben als normal eine Wasserstoffionenlinie an, die nach Hasselbalchs Formel einem p_H = 7,28 entsprechen würde. Bei Kaninchen ist nach Beckmann und Meier (33) die Wasserstoffzahl weniger konstant reguliert. Je nach der Ernährung schwankt sie zwischen 7,27 und 7,50.

Allen hier angegebenen Werten liegt die Berechnung der Wasserstoffzahl nach der Formel von Hasselbalch zugrunde. Wie früher auseinandergesetzt,

macht diese Berechnung keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit. Allen Werten wird deshalb ein additiver Korrekturfaktor zugezählt werden müssen, dessen Größe bisher nicht bekannt ist. Da aber alle Werte nach einheitlicher Formel berechnet sind, geben sie ohne weiteres vergleichbare Ergebnisse.

Nicht unmittelbar mit den vorangehenden Bestimmungen und wegen abweichender Technik und wechselnder Eigenschaften der Elektroden auch nicht unter sich unmittelbar vergleichbar sind die Werte, die durch direkte Messung der Blutreaktion mit der Gaskette gewonnen wurden. Alle älteren Bestimmungen können hier außer Betracht bleiben, weil sie den Kohlensäuregehalt des Blutes entweder überhaupt nicht berücksichtigten oder weil es technisch noch nicht gelungen war, ihn ausreichend konstant zu erhalten. Alle in Betracht kommenden Messungen sind unter Herstellung eines entsprechenden Kohlensäuredruckes in der Wasserstoffblase nach dem Prinzip des minimalen Eintauchens gewonnen. Daß auch damit keine absolut richtigen Werte erhalten werden, ist oben ausgeführt.

Erschwerend kommt in Betracht, daß es im Tierversuch nicht leicht ist, Arterienblut ohne Änderung der Ventilation infolge des Schmerzreizes zu gewinnen und daß nach Hasselbalch und Lundsgaard (181) durch Fesselung die Reaktion nach der sauren Seite verschoben wird. Unter diesen Umständen ist es bemerkenswert, aber vielleicht ein Zufall, daß die Werte mit den durch Berechnung nach Hasselbalch aus der Kohlensäurebindungskurve gewonnenen recht gut zusammenstimmen. Als Durchschnitt aus 14 Bestimmungen geben Hasselbalch und Lundsgaard (182) für Kaninchenblut $p_H = 7{,}33$ an, für Rinderblut $p_H = 7{,}36$. Für Menschenblut fügt Lundsgaard (300) den Wert von 7,19 bei. Nach Michaelis (336) sind unter Berücksichtigung der Kohlensäure folgende Werte für Menschenblut ermittelt worden: von Höber 7,43—7,10 von Fränkel und Farkas 7,52—7,15 von Michaelis selbst ein Durchschnittswert von 7,35 und Schwankungen zwischen 7,31 und 7,43. Für Messungen pathologischer Fälle wurde dieses Verfahren selten einwandfrei gebraucht. Peabody (358) hat Messungen an Venenblut ausgeführt, das er erst auf eine Kohlensäurespannung von 41 mm brachte und dabei als Normalwert $p_H = 7{,}45$ ermittelt. Zur Beurteilung der Methode ist die Feststellung von Lundsgaard (300) wichtig, daß es gleichgültig ist, ob zur Messung arterielles oder venöses Blut gebraucht wird, wenn nur vor der Messung die Kohlensäurespannung auf den richtigen Wert gebracht wird. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, daß auch die Kohlensäurebindungskurve des aus der Arterie und der Vene entnommenen Blutes keine deutlichen Unterschiede aufweist.

Das Diagramm der Kohlensäurebindungskurve

gibt alle in Betracht kommenden Verhältnisse sehr anschaulich wieder und gestattet aus der Lage des Arterienpunktes im Diagramm unmittelbar die aktuelle Reaktion des Arterienblutes abzulesen. Trägt man nämlich, wie üblich, als Abscisse die Kohlensäurespannung ein, die zugleich ein Maß der freien Kohlensäure ist, als Ordinate aber den Gesamtgehalt an Kohlensäure, so kann man gleichzeitig in dasselbe Diagramm Linien gleicher Wasserstoffzahl eintragen (S. 61), Linien, die vom Nullpunkt des Koordinatensystems ausgehen. Durch den Normalbezirk der Kohlensäurebindungskurve und durch diese Linien gleicher Wasserstoffzahl

werden nun in dem Diagramm eine Reihe von Bezirken abgegrenzt, die verschiedene Zustände des Arterienblutes anzeigen (Abb. 3). Verläuft die Kohlensäurebindungskurve im Normalbezirk, so spricht man von Eukapnie des Blutes. Liegt die Bindungskurve unterhalb dieses Bezirkes, so wird die Bezeichnung Hypokapnie gebraucht, bei oberhalb der Norm gelegenen Bindungskurven das Wort Hyperkapnie. Die Lage der Bindungskurve ist zugleich der Ausdruck des für die Kohlensäurebindung verfügbaren Alkalis, der Alkalireserve. Innerhalb des eukapnischen Bezirkes liegen normale Arterienpunkte zwischen den auf der Abscisse abgemessenen Spannungen von 35 und 45 mm. Außerdem müssen die Arterienpunkte in einem Bezirk von Linien gleicher Wasserstoffzahl liegen, die nach den augenblicklich vorliegenden Bestimmungen zwischen $p_H = 7,28$ und 7,40 abzugrenzen sind. Als mittlerer Wert ergibt sich die Linie $p_H = 7,33$. Alle Arterienpunkte, die in dem so umgrenzten Bezirke liegen,

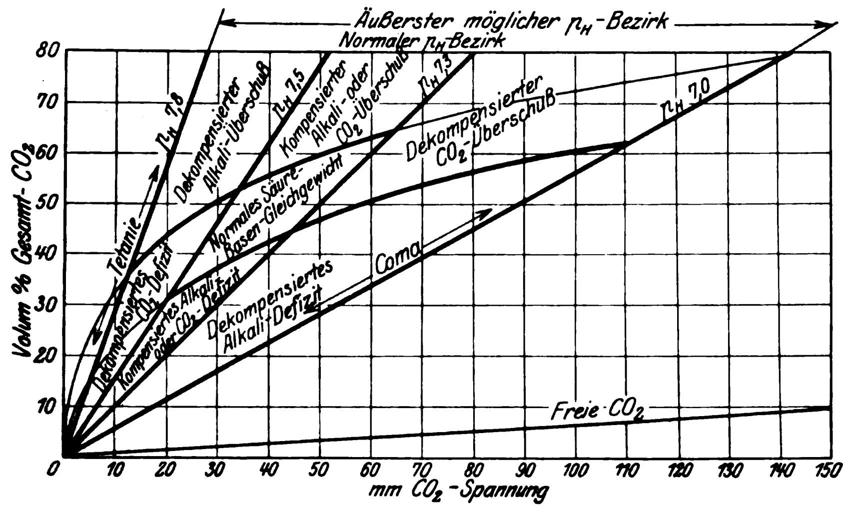


Abb. 3. Darstellung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Arterienblute auf Grund des Kohlensäurediagramms nach van Slyke.

zeigen ein normales Säure-Basen-Gleichgewicht im Arterienblute an. Alle außerhalb dieses Bezirkes gelegenen Punkte zeigen einen krankhaften Zustand des Blutes an. Verläuft die Bindungskurve unterhalb des Normalbezirkes, so können sich verschiedene Möglichkeiten ergeben. Entweder wird gleichzeitig die Kohlensäurespannung um entsprechende Beträge erniedrigt, so daß die Reaktion des Blutes innerhalb der zulässigen Grenzen bleibt. Derselbe Zustand kann auch entstehen, wenn primär zuviel Kohlensäure aus dem Blute entfernt und dadurch die Spannung gesenkt, sekundär aber Alkali aus dem Blute vertrieben wird. Die Arterienpunkte, die diesem Zustande entsprechen, liegen unterhalb der normalen Bindungskurve, aber zwischen den normalen Wasserstofflinien. Man spricht dann von kompensiertem Alkali- oder Kohlensäuredefizit. Wird aber die Kohlensäurespannung nicht gleichzeitig entsprechend gesenkt, so liegt der Arterienpunkt unterhalb des normalen Bindungsbezirkes und rechts vom normalen Reaktionsbezirk, bei zu sauren Werten. Man spricht von dekompensiertem Alkalidefizit oder von

Acidose des Blutes im strengen Sinne. Wird dagegen durch Überventilation die Kohlensäurespannung auf abnorm niedrige Werte herabgesetzt, ohne daß entsprechende Alkalimengen aus dem Blute verschwänden, so liegt der Arterienpunkt unter dem Oberrande des normalen Bindungsbereiches und links vom normalen Reaktionsbereich, bei zu alkalischen Werten. Man spricht von dekompensiertem Kohlensäuredefizit. Liegt die Kohlensäurebindungskurve oberhalb des normalen Bindungsbezirkes, so kann gleichzeitig durch abnorm geringe Ventilation die Kohlensäurespannung in die Höhe getrieben werden, so daß die Reaktion im normalen Bereiche bleibt. Der Arterienpunkt liegt oberhalb des normalen Bindungsbereichs, aber zwischen den normalen Linien gleicher Wasserstoffzahl, man spricht von kompensiertem Alkali- oder Kohlensäureüberschuß. Bleibt die Herabsetzung der Ventilationsgröße aus und wird trotz abnorm hoch liegender Bindungskurve die Kohlensäurespannung auf normalen oder gar abnorm niedrigen Werten eingestellt, so liegt der Arterienpunkt oberhalb des Normalbezirkes und links vom normalen Reaktionsbezirk bei abnorm basischer Reaktion. Man spricht von dekompensiertem Alkaliüberschuß oder echter Alkalose. Steigt schließlich infolge unzureichender Ventilation die Kohlensäurespannung auf abnorm hohe Werte an, ohne daß gleichzeitig entsprechende Alkalimengen im Blute retiniert würden, so liegt der Arterienpunkt oberhalb des Unterrandes des normalen Bindungsbezirkes und rechts vom normalen Reaktionsbezirk, bei zu sauren Werten, die in diesem Falle durch die Kohlensäure hervorgerufen werden. Man spricht von dekompensiertem Kohlensäureüberschuß [van Slyke (419)].

Die Eintragung des Arterienpunktes in ein so gefeldertes Diagramm gibt mit einem Blick eine Vorstellung von der Art der Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute. Die meisten der auf Grund des Diagramms theoretisch möglichen Zustände sind tatsächlich bei bestimmten Erkrankungen gefunden worden. Jede Lage des Punktes außerhalb des Bezirkes des normalen Säure-Basen-Gleichgewichtes muß zu einer Störung der Atmungstätigkeit Veranlassung geben. Je nach dem Bezirk, in dem der Arterienpunkt liegt, wird man auf verschiedene Ursachen der Atemstörungen schließen. Die Eintragung des Arterienpunktes in das Diagramm ist also das unentbehrliche Hilfsmittel zur Unterscheidung der verschiedenen Formen von Atemstörungen.

Ehe jedoch die bei verschiedenen Krankheiten auftretenden Störungen näher erörtert werden, muß zunächst festgestellt werden, innerhalb welcher Grenzen die Werte beim Gesunden unter den normalen Anforderungen des Lebens schwanken können.

1. Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Atmungsregulation.

Sofort das erste Beispiel physiologischer Beanspruchung zeigt, wie innig das Problem der Atmungsregulation mit Fragen des Mineralstoffwechsels in Zusammenhang steht. Während des Beginns der Verdauungsperiode wird mit dem Magensaft eine Menge saurer Valenzen aus den Körperflüssigkeiten nach einem außerhalb des Körpers belegenen Raume, dem Mageninnern, abgegeben. Dem Körper werden reichliche Mengen von Chlorionen entzogen, das Säure-Basen-Gleichgewicht wird gestört. Später werden dann mit Einsetzen der Pankreas- und Darmsekretion alkalische Valenzen im Überschuß ausgeschieden. Doch entfernt sich die Reaktion im Darminnern lange nicht so weit von der

Blutreaktion wie die Reaktion des Mageninhaltes. Nach Michaelis hat der Magensaft nach Probefrühstück ein p_H von 1,77 (336), während das Wirkungsoptimum der Pankreasfermente und die Reaktion des Darmsaftes sich nur wenig nach der alkalischen Seite von der Blutreaktion entfernen, $p_H = 7,7$. In den ersten Phasen der Verdauung macht sich ausschließlich die Sekretion der Verdauungssäfte nach außen bemerkbar, später mit Einsetzen der Resorption muß auch das Säure-Basen-Gleichgewicht der eingeführten Nahrungsmittel von Einfluß auf den Bestand des Körpers sein. Entsprechend den entwickelten

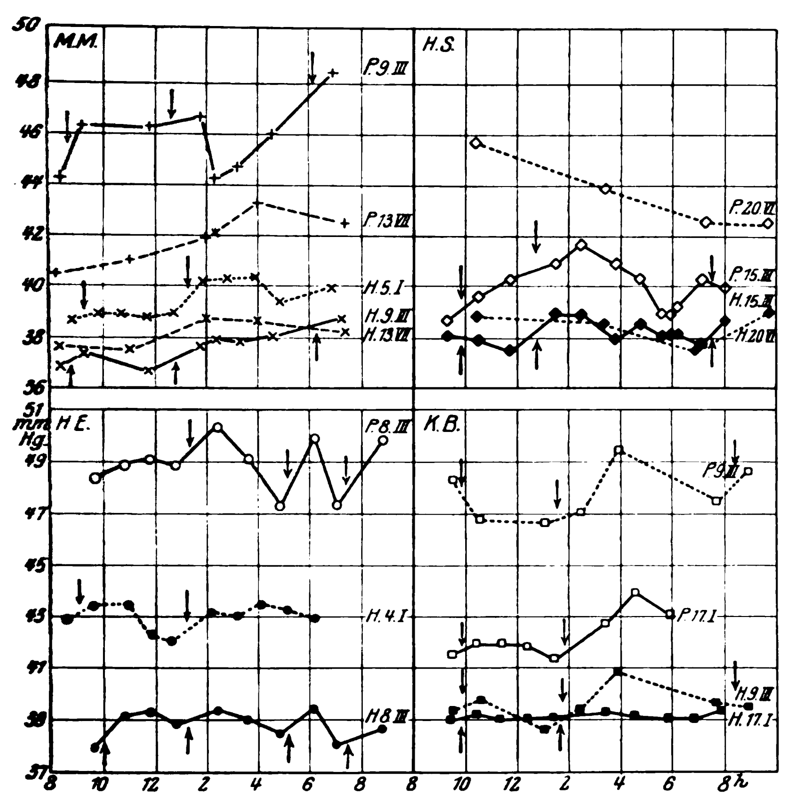


Abb. 4. Tagesschwankungen der alveolaren Kohlensäurespannung unter dem Einfluß der Mahlzeiten ↓ nach Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter. Im arteriellen Blute nach Haldane: ×, ◆, ●, ■ und im venösen Blute nach Plesch: +, ◇, ○, □.

theoretischen Vorstellungen muß dies in der Atmungsregulation zum Ausdruck kommen.

Porges, Leimdörfer und Markovici (377) teilten einige Beobachtungen mit, bei denen sie Ansteigen der Kohlensäurespannung des venösen Blutes während der Verdauung fanden. Hasselbalch (183) kann regelmäßige, den Mahlzeiten entsprechende Tagesschwankungen der nach Haldane bestimmten Alveolarluft nicht finden. Doch bringt er dies damit in Zusammenhang, daß er seine Alveolargasanalysen erst $1^1/_2$ Stunden nach der Mahlzeit ausgeführt hat, und teilt mit, daß er bei anderen Untersuchungen während der ersten Stunde nach einer Mahlzeit ein deutliches Ansteigen der alveolaren Kohlensäurespannung

um 1—3 mm gefunden hat. Higgins (229) stellt in einer Tabelle einige Ergebnisse zusammen, die eine sehr deutliche Steigerung der nach Haldane bestimmten Kohlensäurespannung nach dem Essen fast in jedem Falle zeigt. Die Steigerungen sind zum Teil sehr beträchtlich und betragen in einem Falle über 6 mm. Vielleicht erklären sich diese ungewöhnlich starken Steigerungen durch die Art der zugeführten Nahrung. H. Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (439) haben die Kohlensäurespannung nach Mahlzeiten gleichzeitig im arteriellen Blute nach Haldane und im venösen Blute nach Plesch bestimmt (Abb. 4). Die erste Bestimmung der Analysen nach Haldane, morgens nüchtern, ergibt bei allen Versuchspersonen einen relativ niedrigen Wert. Nach dem Frühstück steigt die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes an, durchschnittlich um 0,4 mm. Der höchste beobachtete Anstieg beträgt 1,1 mm, in einzelnen Fällen war kein Anstieg zu beobachten. Das erste Maximum liegt bei allen Versuchspersonen vormittags zwischen 11 und 12 Uhr. Unmittelbar vor dem Mittagessen, das in der Regel nach 1 Uhr eingenommen wurde, ist meist ein leichter Abfall zu erkennen. Etwa eine Stunde nach dem Mittagessen ist ein zweiter Anstieg deutlich, der meist mehrere Stunden anhält. Es ergibt sich daraus ein zweites, mehr plateauartiges Maximum, das bei einem Teil der Versuchspersonen deutlich höher liegt als das Maximum des Vormittages. Kurz vor dem Abendessen tritt eine zweite leichte Senkung ein, dem Abendessen folgt eine nochmalige Erhebung. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß jeder Nahrungsaufnahme eine Steigerung der Kohlensäurespannung folgt, die bei den kleineren Mahlzeiten (erstes Frühstück nach deutscher Art, Nachmittagstee) wenig mehr als eine Stunde, nach der Mittagsmahlzeit aber mindestens drei Stunden anhält. Die Spannungskurve des venösen Blutes nach Plesch hat nicht den regelmäßigen Charakter des arteriellen. Fast nie findet sich der gleichmäßige, plateauartige Verlauf nach der Mahlzeit wie im Arterienblute. Vielmehr ergibt sich ein gegipfeltes Maximum, das zeitlich ganz unregelmäßig zur Mahlzeit liegt, in einzelnen Kurven eine Stunde nach Einnahme der Mahlzeit, in anderen nach 2—3 Stunden. Mitunter ist ein deutlicher Anstieg nach dem Essen überhaupt nicht nachweisbar, oder es tritt sogar eine Stunde nach dem Essen eine tiefe Senkung ein. Diese Angaben wurden von Endres (109) und W. H. Veil (460), die ebenfalls Analysen nach Haldane ausführten, vollkommen bestätigt. Auch sie fanden nach der Mahlzeit einen Anstieg der Kohlensäurespannung, der nach 2—3 Stunden seinen Höchstwert erreicht. Die Erhöhung beträgt 2—5 mm, selten mehr. Bennet und Dodds (45) fanden, daß die Untersuchung der Magensaftsekretion und der alveolaren Kohlensäurespannung nach Haldane korrespondierende Kurven gibt. Bei Kranken mit Achlorhydrie und mit Gastrektomie fällt die Steigerung der Kohlensäurespannung nach der Mahlzeit aus, später fällt die Kohlensäurekurve ab, was auf normale Sekretion des Darmsaftes hinweist. Hyperchlorhydrie führt nach Probemahlzeiten vielfach abnorm starke Steigerungen der Kohlensäurespannung herbei. Diese Fälle haben gewöhnlich auch während der Ruhepausen des Magens eine relativ hohe Kohlensäurespannung. Dodds (91—94) hat die Erscheinung in späteren Mitteilungen noch weiter verfolgt und glaubt sie zu einer neuen und bequemen Methode zur Prüfung der Magensaftsekretion benützen zu können, die die lästige Magenausheberung umgeht. Kauders und Porges (255—257) haben ähnliche Befunde der venösen Kohlensäurespannung

mitgeteilt. Der Versuch, Alveolargasanalysen als eindeutigen Maßstab der Säureverhältnisse des Magens aufzufassen, scheint mir jedoch die Genauigkeit und Empfindlichkeit der Methode bedeutend zu überschätzen.

Die meisten Autoren, die sich mit Alveolargasanalysen nach der Mahlzeit befaßt haben, stimmen der zuerst von Porges, Leimdörfer und Markovici gegebenen Deutung zu, daß durch die Magensaftsekretion Salzsäure aus dem Blute entfernt werde und an Stelle der Chlorionen entsprechende Mengen von Bicarbonationen retiniert werden. Um die Blutreaktion konstant zu erhalten, müsse dann nach der Gleichung von Henderson - Hasselbalch die Kohlensäurespannung erhöht werden. Der Einwand von Higgins, daß schon kurze Zeit nach Beginn der Magensekretion auch die alkalische Pankreassekretion einsetze, kann diese Auffassung nicht erschüttern, da es nicht sowohl auf die zeitlichen, als vielmehr auf die Mengenverhältnisse ankommt. Da kann es keinem Zweifel unterliegen, daß im Beginn und auf der Höhe der Magenverdauung dem Blute mehr saure Valenzen entzogen werden, und daß erst später wenn der größte Teil des Mageninhalts in den Darm übergetreten ist, durch vermehrt abgeschiedenes Alkali dieser Säureverlust des Blutes wettgemacht wird und unter Umständen in das Gegenteil umschlägt [Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (439)].

Dennoch ist die von Higgins gemachte Annahme, daß die Steigerung der Kohlensäurespannung nach dem Essen so lange daure als die aktive Resorption der Nahrungsmittel, nicht von der Hand zu weisen und geeignet, die Bedeutung der Kohlensäurespannung zur Beurteilung der Magensaftsekretion einzuschränken. Denn die Zusammensetzung der Mahlzeit ist nicht ohne Einfluß auf die Änderung der Kohlensäurespannungskurve. Daß kleine Mahlzeiten die Kohlensäurespannung weniger erhöhen als große, kann wohl im Rahmen der bisherigen Vorstellungen verstanden werden. Bei kohlenhydratfreier Fleischkost verläuft die Spannung nicht anders als bei einer gemischten Mahlzeit [Hasselbalch (183) Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (439)]. Der Reiz der starken Säurewecker macht sich also in der Zusammensetzung der Alveolarluft nicht erkennbar. Nach einer vegetarischen Mahlzeit mit entsp echenden Mengen basenreicher Gemüse dagegen steigt die Kohlensäurespannung ganz abnorm stark an, um dann in der üblichen Zeit wieder zur Norm abzufallen [Hasselbalch (183), Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (439)]. In einem von letzteren mitgeteilten Versuche stieg die Kohlensäurespannung nach gemischter Kost um 1,2, nach vegetarischer Mahlzeit um 2,9 mm an. Da diese Mahlzeit bei einer sonst an gemischte Ernährung gewöhnten Versuchsperson eher schwache Säureabsonderung des Magens bewirkt, kann für den Ausfall des Versuches nicht die Menge der Sekretion, sondern vor allem der Überschuß der resorbierten basischen Valenzen den Ausschlag gegeben haben. Man sieht also, wie für den Einfluß der Nahrungszufuhr auf den Säure-Basen-Haushalt des Organismus neben der Sekretion im Verdauungsrohr auch die Resorption von wesentlichem Einfluß ist.

Aber in Wirklichkeit liegen die Dinge noch weit verwickelter. Alsbald setzen nämlich Austauschvorgänge an anderen Stellen des Körpers ein, die geeignet sind, den Einfluß der Verdauungstätigkeit auf den Atmungsmechanismus zu überdecken. Über den Salzaustausch mit den Geweben während des Verdauungsvorgangs liegen zwar manche Beobachtungen vor, doch läßt sich über

ihre Wirkung auf die Schnelligkeit des Ausgleichs der Blutzusammensetzung noch keine zusammenfassende Darstellung geben. Der Einfluß des wichtigsten Regulationsorgans im Säure-Basen-Ausgleich, der Niere aber läßt sich während der Nahrungsaufnahme gut verfolgen. Die Beachtung der Harnverhältnisse während des Verdauungsvorgangs bringt denn auch eine wesentliche Bereicherung unserer Kenntnisse. Zuerst fiel auf, daß das zur Säureneutralisation dienende Harnammoniak deutliche Beziehungen zur Salzsäureproduktion des Magens zeigt. Schittenhelm (401) hat als erster auf diese Beziehungen hingewiesen. A. Löb (291) fand, daß sowohl der absolute, als der relative Ammoniakwert in den ersten Stunden nach einer reichlichen Mahlzeit fällt, um dann zur Zeit der Zurückresorption der Salzsäure in dem Darm etwas über das Normale zu steigen und schließlich zu den gewöhnlichen Werten zurückzukommen. Bei einem Fall von Magenkrebs mit Gastroenterostomie sank das Harnammoniak während der Verdauung nicht, sondern stieg im Gegenteil an. Diese Befunde wurden in allen Stücken von Gammeltoft (134) bestätigt. Hasselbalch (183) hat dann gleichzeitig die alveolare Kohlensäurespannung und die aktuelle Reaktion des Urins nach der Mahlzeit verfolgt und findet in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern, die nur die Harnacidität beachtet hatten, daß nach gemischter Kost der Harn nach jeder Mahlzeit zunächst ohne Ausnahme saurer als zuvor geworden ist. Dann aber nimmt die Basicität zu und etwa drei Stunden nach der Mahlzeit, also auf der Höhe der Verdauung, zeigt der Harn die geringste Acidität. Endres (109) und Veil (460) haben diese Beziehungen genauer verfolgt. Endres bildet Kurven ab, in denen die Harnacidität und die alveolare Kohlensäurespannung nach den Mahlzeiten einen ganz gleichsinnigen Verlauf zeigen (Abb. 5). Der von Hasselbalch bemerkte geringe Anstieg der Harnacidität unmittelbar nach Einnahme der Nahrung wurde von Endres nicht in allen Fällen beobachtet. Nach Beckmann (37) findet sich ein Anstieg der Harnacidität nach Nahrungszufuhr, wenn die Kost einen starken Säureüberschuß besitzt. Hubbard und Munford (245) hat neben der aktuellen Reaktion des Urins auch seine Titrationsacidität, d. h. die Gesamtmenge der überschüssigen sauren und basischen Valenzen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme beachtet. Aus allem ergibt sich, wie alsbald mit dem Verschwinden saurer Valenzen aus dem Blute bei der Verdauung nicht nur die Atmung regulierend eingreift, sondern auch die Niere sich ins Mittel legt. Durch Einsparung saurer und stärkere Entfernung basischer Valenzen im Harn sucht sie das durch den Verdauungsvorgang gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen und zeigt so an einem besonders einfachen und eindeutigen Beispiel ihren wichtigen Einfluß auf die in Betracht kommenden Stoffwechselvorgänge. Dieser Einfluß darf deshalb bei krankhaften Verhältnissen um so weniger unbeachtet bleiben.

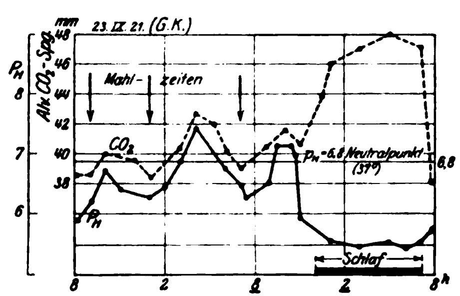


Abb. 5. Tageskurve der Harnazidität und der alveolaren Kohlensäurespannung. Einfluß der Nahrungsaufnahme ↓ und des Schlafs. Nach Endres.

Die letzte Klärung der Verhältnisse kann aber nur durch gleichzeitige Feststellung der Blutzusammensetzung erwartet werden. Ist der durch Salzsäure-

produktion in den Magen hervorgerufene Chloridverlust des Blutes allein für die Änderungen der alveolaren Kohlensäurespannung verantwortlich, wie das Porges, Leimdörfer und Markovici (377) angenommen haben, so muß die Verarmung des Blutes an Chlorionen während der Verdauung Mol für Mol durch Vermehrung der Bicarbonate ersetzt werden. Böhnheim (52—54) fand, daß sich beim Gesunden die Magentätigkeit im Chlorspiegel des Blutes ausdrückt, wenn auch die der Magensekretion entgegengerichtete Kurve keine sehr hohe Zacke aufweist. Deutlich sieht man das Bestreben, den Chlorgehalt des Blutes immer auf derselben Höhe zu halten. Das Sinken der Chlorwerte tritt nicht sofort, sondern erst einige Stunden nach der Hauptmahlzeit ein. Die Chloridkurve zeigt aber keinen ganz regelmäßigen Verlauf und gerade seine Beobachtungen veranlassen Böhnheim zu der Annahme, daß die Beziehungen zu den Chlordepots der Gewebe eine entscheidende Rolle spielen. Die erste Änderung ist eine Sensibilisierung des Chlors in seinen Depots nach Nahrungsaufnahme und Vermehrung der Blutchlorwerte. Dann wird das im Blute angereicherte Salz teils in den Nieren ausgeschieden, teils zur Bildung von Salzsäure verwendet. Im zweiten Stadium der Verdauung geht dann der Strom umgekehrt: Darm — Blut — Chlordepots. Durch die Niere wird jetzt weniger ausgeschieden als vorher, was sich in der Urinkurve ausdrückt. Auch Essen, Kauders und Porges (113) konnten die von ihnen erwartete Beziehung zwischen alveolarer Kohlensäurespannung (im venösen Blute) und Serumchloriden durchaus nicht regelmäßig feststellen. Sie halten aber ihre Bestimmungen nicht für ausreichend zahlreich, um Schlüsse ziehen zu können. Die von ihnen in der Zusammenfassung ihrer Ergebnisse angenommenen engen Wechselbeziehungen zwischen den Serumchloriden und der Kohlensäurespannung der Alveolarluft, die sie (nicht streng richtig!) als Maß der Serumcarbonate betrachten, haben sie jedenfalls in diesen Versuchen nicht finden können. Die vorliegenden tatsächlichen Beobachtungen über den Chlorgehalt des Serums während der Verdauung scheinen also eher gegen, als für die ursprüngliche Annahme von Porges, Leimdörfer und Markovici sowie der Mehrzahl der andern Untersucher zu sprechen. Allein der Anstieg der Kohlensäurespannung könnte trotzdem ein Ausdruck für die Zunahme des Serumbicarbonats sein, wenn außer oder statt des Chlorions andere Anionen während der Verdauung vorübergehend aus dem Blute verschwinden. Darüber kann eben nur eine direkte Bestimmung der gebundenen Kohlensäure des Blutes entscheiden. Van Slyke, Stillman und Cullen (415) fanden während der Verdauung keine konstante Erhöhung der Alkalireserve des Blutes und sind deshalb mit ihrem Urteil über diesen Punkt sehr zurückhaltend. Dodds und McIntosh (94) dagegen, die den Kohlensäuregehalt des aus der Vena mediana entnommenen Blutes während der Verdauung untersuchten, fanden, daß der Kohlensäuregehalt des Gesamtblutes während der Magensekretion und der begleitenden Steigerung der alveolaren Kohlensäurespannung steigt und während der Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung fällt, die von Dodds auf die Tätigkeit der Pankreassekretion bezogen wird. Durch gleichzeitige Bestimmung der alveolaren Kohlensäurespannung und der Kohlensäurebindungskurve des Blutes vor der Mahlzeit und auf der Höhe der Verdauung hat Endres (noch unveröffentlichte Versuche) die Frage endgültig entschieden. Auf der Höhe der Verdauung liegt tatsächlich die Kohlensäurebindungskurve des Blutes so viel höher,

wie dies nach dem Anstieg der alveolaren Kohlensäurespannung zu erwarten war. Die Blutreaktion bleibt ungeändert. Das Bicarbonat ist an die Stelle eines andern Anions getreten, das während der Verdauung aus dem Blute verschwindet, also offenbar im wesentlichen, aber vielleicht nicht ausschließlich des Chlorions. Endres gibt folgende Werte:

Vor dem Essen:

CO_2-Spannung	30,7	51,6	72,1	Alveol. CO_2-Spannung 38,0
CO_2-Kapazität	41,5	51,2	60,5	p_H regul. 7,31
	42,3	52,7		

nach dem Essen (gemischte Kost) $2^1/_2$ Stunden p. c.:

CO_2-Spannung	31,4	52,5	74,2	29,6	50,5	71,4
CO_2-Kapazität	44,7	55,3	65,6	43,6	55,4	67,1
	43,6	56,9	64,1	44,3	57,6	67,7

Alv. CO_2-Spannung 41,5 mm. p_H regul. 7,30.

Damit entfällt auch die Vermutung von Higgins, der die nach der Mahlzeit auftretende Steigerung der Kohlensäurespannung auf Schläfrigkeit, also auf ein Sinken der Empfindlichkeit des Atemzentrums beziehen möchte.

Während die durch die Verdauungsperiode hervorgebrachten Änderungen des Säure Basen-Gleichgewichtes und der Atmungsregulation rasch, spätestens nach wenigen Stunden zum Ausgangswerte zurückkehren, lassen sich durch länger anhaltende einseitige Zusammensetzung der Nahrung schwerwiegendere Veränderungen hervorrufen. Hasselbalch (183) hat solche systematischen Untersuchungen angestellt, in der Absicht, die Einzelheiten der Atmungsregulation zu prüfen. Nach Fleischdiät und nach Inanitionstagen fand er eine zunehmende, schließlich sehr erhebliche Acidität des Harns und einen deutlichen Abfall der alveolaren Kohlensäurespannung, Veränderungen, die sich bei Fleischdiät etwas langsamer, erst in vier Tagen, zu derselben Höhe entwickeln wie bei Inanition schon am zweiten Tage. Die Tagesschwankungen nach den Mahlzeiten fallen bei Fleischdiät schließlich fast vollkommen aus. Die vegetarische Diät umgekehrt führt ähnlich wie eine Mischkost mit Zulage von Natrium bicarbonicum zu alkalischer Harnreaktion und Anstieg der alveolaren Kohlensäurespannung über die Norm. Diese Veränderung entwickelt sich bei Alkalizulagen sofort, bei vegetarischer Kost erst am dritten Tage zu voller Höhe. Aus der Reaktion der Atmung auf Luft mit erhöhtem Kohlensäuregehalt schließt Hasselbalch, daß die Kost an der Reizbarkeit des Atemzentrums nichts geändert hat. Daraus folgert Hasselbalch, daß die alveolare Kohlensäurespannung genau um den Betrag verschoben wird, daß dabei die aktuelle Reaktion des arteriellen Blutes konstant bleibt. In einem Selbstversuche hat Hasselbalch diesen Schluß bestätigt gefunden. Die Blutzusammensetzung änderte sich in der Tat so, daß die mit der Schaukelmethode bestimmte Reaktion des Blutes bei 40 mm CO_2-Spannung nach Fleischkost die reduzierte Wasserstoffzahl $p_H = 7,33$ nach vegetarischer Kost $p_H = 7,42$ ergab. Die gleichzeitige Verschiebung der Kohlensäurespannung durch die Atmungsregulation bewirkte aber, daß die regulierte Wasserstoffzahl im ersten Falle $p_H = 7,34$, im letzteren $p_H = 7,36$ betrug, also praktisch unverändert blieb. Schon Porges, Leimdörfer und Markovici (377) hatten auf Grund ihrer Bestimmungen der Kohlensäurespannung des venösen Blutes bei Diabetikern vermutet, daß vielleicht die Diät eine gewisse Rolle spielt insofern, als die Bevorzugung der Eiweißkost

durch die saure Fleischasche eine Herabsetzung der Kohlensäurespannung, die kohlenhydratreiche Kost durch die alkalische Pflanzenasche eine Erhöhung derselben herbeiführen mag. H. Straub (435) zeigte, daß für die Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung die mit dem Mangel an Kohlenhydraten einhergehende Ketonkörperbildung eine wesentliche Rolle spielt, denn die Senkung trat bei strenger Diabeteskost bei Gesunden und Zuckerkranken verschieden schwerer Form auch dann auf, wenn mit der strengen Kost neben spärlichem Fleisch mit Säureüberschuß reichlich Gemüse mit Basenüberschuß zugeführt wurde. Diese Senkung der Kohlensäurespannung nach kohlenhydratfreier Kost hat auch Higgins beobachtet (229), Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (439) haben dann bei drei Versuchspersonen die Kohlensäurespannung nach Haldane und nach Plesch während einer Periode von sieben bis acht kohlenhydratfreien Tagen verfolgt und wie schon Straub die Senkung der Kohlensäurespannung vom zweiten kohlenhydratfreien Tage an während der ersten drei Tage zunehmen, dann aber wieder rückgängig werden sehen. Der Ablauf der Tagesschwankungen bleibt dabei gewahrt. Traubenzuckerzufuhr ist bei Kaninchen ohne Einfluß auf die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes [Weiß und Klein (466)]. Vegetarische Kost andererseits führt zu abnorm großen Steigerungen der Kohlensäurespannung nach der Mahlzeit, in den Zwischenpausen jedoch fällt die Spannung zur Norm ab, so daß es nur von dem Zeitpunkt der Bestimmungen in Beziehung zu den Mahlzeiten abhängt, ob man nach vegetarischer Kost eine Erhöhung der Kohlensäurespannung findet. Endres (109) und Veil (460) hat dann nochmals gleichzeitig Kohlensäurespannung und Urinreaktion bestimmt und bei Fleischkost deutlichere Aciditätsschwankungen gefunden als Hasselbalch, im übrigen aber die früheren Beobachtungen bestätigt. Wenn Porges, Leimdörfer und Markovici in einer späteren Mitteilung (380) keinen Einfluß verschiedener Kostformen auf die alveolare Kohlensäurespannung nachweisen konnten, so liegt dies sicher an der für die Frage unzulänglichen Technik der Alveolargasanalysen nach Plesch. Hasselmann (193) hat neuerdings nach Fleischkost abweichend von den Befunden der genannten Autoren einen ziemlich wenig sauren Urin gefunden, was sich offenbar dadurch erklärt, daß er dem Fleisch 100 g der basen- und kohlenhydratreichen Kartoffeln zufügte. Den sauersten Urin fand er nach reichlicher Haferkost und denkt zur Erklärung an den hohen Phosphorsäuregehalt des Hafers.

Ein Experiment allergrößten Maßstabes über den Einfluß einseitiger Ernährung auf die Blutzusammensetzung und Atmungsregulation beim Menschen boten die Kriegsverhältnisse in Deutschland. Durch die Hungerblockade wurde in den Kriegsjahren zeitweise die Kalorienzufuhr für die deutsche Bevölkerung auf die Hälfte des Erhaltungsbedarfs und auf noch niedrigere Werte herabgedrückt. Die hochwertigen Nahrungsmittel, Fleisch und Fett waren auf ein Minimum beschränkt, auch das Brot stand in ganz unzureichender Menge zur Verfügung. Die Bevölkerung war auf Kartoffeln und Gemüse angewiesen, die nicht entfernt ausreichten, den Bedarf zu decken. Streckmittel, vor allem Futterrüben, wurden reichlich zur menschlichen Ernährung gebraucht, das Getreide bis auf einen unerträglich hohen Prozentsatz ausgemahlen und durch die reichlichen Cellulosemengen empfindliche Därme ungebührlich überlastet. Straub und Meier (444) hatten während der schlimmsten Kriegsjahre 1917

bis 1919 ausgedehnte Untersuchungen über die Kohlensäurebindungskurve des Blutes angestellt und in 320 Einzelbestimmungen von 64 Normalpersonen den Bezirk umgrenzt, in den unter den damaligen Verhältnissen die Kohlensäurebindungskurven fielen. Als nach dem Kriege die nichtdeutsche Literatur wieder zugänglich wurde, stellte es sich heraus, daß der so umgrenzte Normalbezirk mit den inzwischen von zahlreichen nichtdeutschen Autoren ausgeführten, im ganzen allerdings weniger zahlreichen, aber durch ihre Übereinstimmung besonders gewichtigen analogen Bestimmungen nicht übereinstimmte. Der Bezirk der nichtdeutschen Untersucher (Abb. 2, S. 74) zeigt eine viel geringere Variationsbreite von nur 12—15 Vol.-% gegen 18—19 Vol.-% der deutschen Untersucher. Die Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichtes war also in Deutschland nicht so zuverlässig gewährleistet. Vor allem aber liegen die Werte der nichtdeutschen Untersucher bei niedriger Kohlensäurespannung wesentlich tiefer, so daß sie bei niedrigeren Spannungen fast vollständig unter dem Bezirk von Straub und Meier liegen. Noch bei 40 mm Spannung greift der Normalbezirk erst mit der oberen Hälfte in den Bereich der deutschen Untersucher hinein und bei 100 mm Spannung unterscheidet sich der Unterrand der beiden Bezirke nur mehr um etwa 2 Vol.-%, um bald zusammenzufallen. Der Oberrand des deutschen Bezirkes bleibt aber immer noch um etwa 8 mm höher. Funktionell am bedeutungsvollsten ist jedoch der Neigungswinkel, mit dem die Bindungskurven im Bereich physiologischer Kohlensäurespannungen aufsteigen. Bei einem Unterschied von 30 bis 80 mm Kohlensäurespannung binden die deutschen Kurven nur etwa 14 Vol.-% Kohlensäure mehr gegen 20 Vol.-% der andern, die also nahezu um die Hälfte mehr Kohlensäure mit derselben Blutmenge zu befördern vermögen. Da die Zirkulationsgröße im Körper wesentlich von den Bedürfnissen des Kohlensäuretransportes bestimmt wird, mußte das Minutenvolumen, um dieselbe Kohlensäuremenge zu befördern, etwa um die Hälfte größer sein als unter den außerhalb Deutschlands herrschenden Verhältnissen. Die Unterschiede sind so groß, daß einige Autoren die Vermutung ausgesprochen haben, die Ergebnisse von Straub und Meier beruhen auf einem Irrtum. Straub, Meier und Schlagintweit (450) haben deshalb nach dem Kriege die Verhältnisse nachgeprüft und über ein Jahr lang, 1921 bis 1922, den Verlauf der Kohlensäurebindungskurve bei einer größeren Anzahl von Ärzten verfolgt, ohne an ihrer früheren Technik irgend etwas zu ändern. Ihr nunmehr gefundener Normalbezirk fiel mit dem der nichtdeutschen Untersucher praktisch vollkommen zusammen und unterscheidet sich weit von dem früher gefundenen. Die Bestimmungen wurden innerhalb Deutschlands an Orten ausgeführt, deren Höhenlage zwischen Meeresniveau und 520 m Höhe schwankte, ohne daß sich daraus ein Einfluß auf den Verlauf der Kurven ergab. Die Unterschiede im Verlauf der Kohlensäurebindungskurve, die dieselben Autoren während des Krieges 1917/19 und nach dem Kriege 1921/22 unter sonst gleichen Verhältnissen und bei gleicher Technik fanden, ist also ein ungesuchter und ungewollter, dadurch aber um so eindrucksvollerer Beweis für die schweren körperlichen Schäden, denen die deutsche Bevölkerung während des Krieges durch die Hungerblockade ausgesetzt war. Die Vermehrung der gebundenen Kohlensäure des Blutes ist durch den Überschuß basischer Valenzen in der Nahrung in Gestalt von Kartoffeln und Gemüse und durch das Fehlen von Nahrungsmitteln mit Säureüberschuß, Fleisch, Brot, Getreidemehle und Bier zu erklären. Die größere Variationsbreite des

Normalbezirkes zeigt das mangelhafte Funktionieren der körpereigenen Regulationsmechanismen an auch bei solchen Menschen, die keine direkten Krankheitszeichen boten. Der Zusammenbruch der Regulation des Mineralstoffwechsels führte bekanntlich in zahlreichen Fällen zu schweren Hungerkrankheiten, vor allem zum Auftrete der Ödemkrankheit. Die schlechte Pufferung des Verlaufs der Kohlensäurebindungskurve zeigt aber außerdem, daß die Austauschvorgänge der Ionen zwischen Plasma und Blutkörperchen gestört waren, und wir werden wohl ähnliche Störungen auch im Austausch zwischen Plasma und anderen Zellen vermuten dürfen.

Sehr ausgedehnte Untersuchungen über den Einfluß der Ernährung wurden bei Tieren ausgeführt. Sie ergaben, daß bei den verschiedensten Versuchstieren grundsätzlich dieselben Erscheinungen wie beim Menschen zu beobachten sind, daß aber die Neutralitätsregulation zum Teil wesentlich weniger gut eingestellt ist als bei diesem. Die grundlegenden Untersuchungen stammen von Hasselbalch (183). Dieser hat mit der Schaukelmethode bei Kaninchen die aktuelle Reaktion des Blutes bei Sättigung mit bestimmten Kohlensäurespannungen gemessen und den Verlauf der p_H : CO_2-Kurve und ihrer Änderungen durch verschiedene Kostformen geprüft. Bei 40 mm Kohlensäurespannung fand er bei Haferfütterung $p_H = 7{,}36$, bei Grünfutter 7,24 und nach zweitägiger Inanition 7,15. Wie das Atemzentrum unter dem Einfluß dieser Kostformen die Kohlensäurespannung einstellt und wie demnach die Reaktion des Arterienblutes ist, hat er nicht ermittelt. Kuriyama (275) fand bei Bestimmung der Wasserstoffzahl im Plasma des Jugularvenenblutes wesentlich größere Schwankungen, nach Haferfütterung $p_H = 7{,}35$, nach Grünfutter 7,45—7,50. Dieses Plasma enthielt nach Hafer 48,2—53,2, nach alkalischem Futter 61,4—63,6, nach Inanition 34,7—36,0 Vol.-% Kohlensäure. McClendon, v. Meysenbug, Engstrand und King (324) fanden, ebenfalls bei Kaninchen, gleichgerichtete Veränderungen des Bicarbonatgehaltes im Arterien- und Venenblute nach einer eigenen Titrationsmethode, während sie beim Hunde und Menschen so starke Schwankungen des Bicarbonatgehaltes unter dem Einfluß der Kost nicht feststellen konnten. Blatherwick (51) fand bei Rindern nach Füttern mit Maiskleie starkes Absinken der Alkalireserve, die er aus der gebundenen Kohlensäure des Venenblutplasmas bestimmte. Siebentägiges Hungern hatte dagegen bei einer Kuh keinen Einfluß auf die Alkalireserve. Junge Kälber haben im ganzen eine höhere Alkalireserve als ausgewachsene Tiere. Chanutin (76) sah beim Hunde einen deutlichen Einfluß der Mahlzeiten auf das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes. Dieses steigt nach Aufnahme von 800—1000 g Fleisch um etwa 12% an, um in der sechsten Stunde wieder zur Norm abzufallen. Glykokoll und Alanin bewirken einen geringen Anstieg bis zur dritten Stunde. Die entscheidenden Versuche über den Einfluß verschiedener Kostformen auf die Atmungsregulation beim Kaninchen unter vollständiger Berücksichtigung der wesentlichsten Komponenten des Mineralstoffwechsels stammen von Beckmann und Meier (32—36). Bei diesen Versuchen wurde die Kohlensäurebindungskurve und der Kohlensäuregehalt des durch Punktion der linken Herzkammer gewonnenen Arterienblutes gleichzeitig bestimmt und dadurch die Lage des Arterienpunktes ermittelt. Gleichzeitig wurden die wichtigsten Serumbestandteile, sowie Wassergehalt und Gefrierpunkt des Serums und die Urinverhältnisse eingehend berücksichtigt. Berechnet man aus den Bindungskurven

die reduzierte Wasserstoffzahl des Blutes bei 40 mm Kohlensäurespannung, die über die Höhenlage der Bindungskurve unterrichtet, so ergibt sich bei der basenreichen Heu-Kartoffelkost die höchste Lage der Bindungskurve, $p_H = 7,36$, bei Hafer 7,31, bei Inanition 7,26, bei basenreichem Grünfutter Wiederanstieg auf 7,28. Die Zahlen stimmen mit denen Hasselbalchs fast völlig überein. Wird die basenreiche Kost sehr lange, etwa 10 Tage lang, fortgegeben, so rückt die Bindungskurve nach oben über den Normalbezirk hinaus, die reduzierte Wasserstoffzahl ist 7,42. Ebenso macht der Hafer seinen Säureüberschuß erst bei länger dauernder Darreichung in vollem Umfange merklich. Nach zehntägiger Haferernährung liegt die Bindungskurve unterhalb des Normalbezirkes, reduzierte Wasserstoffzahl $p_H = 7,20$. Diese Wirkung des Hafers tritt erst bei langdauernden Versuchen deutlich hervor und kommt bei den kurzfristigen Versuchen Hasselbalchs nicht zum Ausdruck, bei denen der Hafer mit besonders basischer reduzierter Wasserstoffzahl einherging. Sehr eigenartig ist nun aber die Reaktion der Atmungsregulation beim Kaninchen auf diese Änderungen der Blutzusammensetzung. Im Gegensatz zu dem, was erwartet werden müßte, sinkt nämlich die Kohlensäurespannung gerade bei den Kostformen, die die Alkalireserve vermehren, so daß die Reaktion noch mehr nach der basischen Seite verschoben wird und umgekehrt. So ergab sich in den Versuchen von Beckmann und Meier die arterielle Kohlensäurespannung bei Heu Kartoffel als Durchschnitt aller Normalversuche zu 31,6, bei Natriumbicarbonatinjektion zu 28,0, dagegen bei Hafer zu 34,8 und bei Inanition zu 38,0 mm Hg. Daraus berechnet sich die regulierte Wasserstoffzahl bei Heu-Kartoffelkost zu 7,42, bei Hafer zu 7,32, bei Inanition zu 7,28, bei Grünfutter und bei Natriumbicarbonatinjektion zu 7,45. Im Gegensatz zu den beim Menschen beobachteten Verhältnissen schwankt also beim Herbivoren die regulierte Wasserstoffzahl innerhalb sehr weiter Grenzen. Die extremen Werte betragen bei lange dauernder Haferbelastung 7,27, bei entsprechender Belastung mit basenreicher Kost 7,57. Da alle Versuche gleichsinnig ausfielen, ist ein Irrtum ausgeschlossen. Auch finden sie ihre Stütze in den weniger eindeutigen, aber gleichsinnigen Befunden von Kuriyama und Mc Clendon und seinen Mitarbeitern. Die Schwankungen der Wasserstoffzahl im Venenblut bewegen sich nach Kuriyama in ähnlicher Breite und Richtung. Dieser Befund steht nicht im Einklang mit der Wintersteinschen Reaktionstheorie der Atmung, da die Ventilationsgröße unter dem Einfluß der Kostform entgegengesetzt der zu erwartenden Richtung erhöht und herabgesetzt wird. Beckmann und Meier lassen die Frage offen, ob dieser Befund als eine Eigentümlichkeit der Herbivoren aufzufassen ist und ob es sich um ein Versagen der Atmungsregulation oder um ein zweckmäßiges Verhalten handelt. Das Verhalten des Urins bei den Versuchen von Beckmann zeigt dagegen in der Ammoniakausscheidung und der Urinreaktion das zu erwartende Verhalten, saure Reaktion, hohe Ammoniakwerte bei Haferkost und besonders bei Inanition, stark basischen Harn und niedere Ammoniakwerte bei Ernährung mit Heu-Kartoffelschalen. Die Kochsalzwerte des Blutes zeigen im ganzen ein gegenläufiges Verhalten zu dem Bicarbonatgehalte, doch besteht keine quantitativ gegensinnige Beziehung. Als Durchschnitt ergab sich bei Heu-Kartoffel und Grünfutter 605 mg%, nach Natriumbicarbonatinjektion trotz des dadurch erreichten höchsten Bicarbonatgehaltes der nur wenig niedrigere Kochsalzwert 592 mg%. Bei Hafer trat eine Steigerung der Kochsalzwerte

auf 627 mg%, bei Inanition sogar auf 644 mg% ein. Auch der Salzgehalt des Blutes im ganzen zeigte Schwankungen je nach der Kostform. Der Gefrierpunkt des Serums lag bei Heu-Kartoffelkost im Mittel bei — 0,575°, bei Hafer fand sich im Mittel — 0,595° und bei Inanition — 0,605°. Also auch der Gefrierpunkt zeigt unter dem Einfluß der Nahrung beim Kaninchen viel größere Schwankungen als beim Menschen.

Noch deutlichere Ausschläge als durch einfache Kostveränderungen kann man auch beim Menschen erzielen, wenn man der Kost saure oder basische Salze zulegt. Das wirksamste Mittel zur Erhöhung der Basenzufuhr ist die Zulage von Natr. bicarbonic. Hasselbalch (183) sah nach Zulage von dreimal 8 g Natr. bicarb. täglich die alveolare Kohlensäurespannung etwa 2 mm durchschnittlich höher liegen als bei derselben Kost ohne Alkali. Die Harnreaktion wurde stark alkalisch. Bei Diabetikern sahen Porges, Leimdörfer und Markovici (377) im Venenblute, Straub (435) im Arterienblute die Kohlensäurespannung nach Natr.-bicarb.-Zulage mächtig in die Höhe gehen, namentlich dann, wenn sich eben erst infolge der diabetischen Acidose Alkalimangel im Körper einzustellen beginnt. Davies, Haldane und Kennaway (87) fanden in Selbstversuchen nach Einnahme von 30—57½ g Natr. bicarb. eine Erhöhung des alveolaren Kohlensäuregehaltes, selten um mehr als 1%, im Maximum von 5,5 auf 6,9%. Gleichzeitig stieg die Kohlensäurekapazität der Kohlensäurebindungskurve des Blutes um 5—19 Vol.-% an. Daraus läßt sich berechnen, daß die aktuelle Reaktion des Arterienblutes etwas nach der alkalischen Seite, etwa auf $p_H = 7{,}42$ verschoben wurde. Forbes, Halverson und Schulz (124) fanden dementsprechend bei Schweinen nach Zulagen von Calciumcarbonat zur Kost Ansteigen der Alkalireserve des Blutes. Palmer, Salveson und Jackson (351) fanden, daß das Auftreten alkalischer Harnreaktion nach Alkalizulage zur Kost kein eindeutiger Maßstab für die Höhe der Alkalireserve des Blutes ist. Reimann und Reimann (391) zeigten in Ergänzung der Versuche von Palmer und van Slyke, daß nach intravenöser Einfuhr von Natr. bicarb. schon während der Einspritzung ein Teil die Blutbahn verläßt, und Reimann und Sauter (392) wiesen dieses Bicarbonat alsbald in der Lymphe nach. Köhler (259) zeigte, daß ein Anstieg der Alkalireserve des Blutes und Verschiebung der Reaktion nach der basischen Seite nicht nur durch Natr. bicarb., sondern auch durch Salze organischer Säuren, Citrat und Acetat hervorgerufen wird. Nicht nur die Nierentätigkeit, die Atmungsregulation und die Blutzusammensetzung werden bei übermäßiger Alkalizufuhr beeinflußt, sondern auch der übrige Stoffwechsel greift schließlich regulierend ein. Nach Macleod und Knapp (311) wird in solchen Fällen ein Teil der im Körper gebildeten Milchsäure nicht verbrannt, sondern zur Neutralisation verwendet. Und nach Davies, Haldane und Kennaway (87) können auch Ketonkörper in analoger Weise Verwendung finden, so daß Acetonurie auftritt.

Nicht so leicht ist es, durch Salze die Alkalireserve des Blutes zu vermindern. Davies, Haldane und Kennaway (87) konnten durch Zufuhr von 500 ccm 0,116 normaler Salzsäure oder von 30 g primären Natriumphosphates keinen Fall der alveolaren Kohlensäurespannung oder Zunahme der Ammoniakausscheidung im Urin erhalten. Dagegen gelingt es nach J. B. S. Haldane (168) durch Zufuhr von Ammoniumchlorid beim Menschen eine deutliche und anhaltende Acidose hervorzurufen. Die alveolare Kohlensäurespannung sank von

38,8 auf 27,8 mm, die Kohlensäurekapazität des Blutes bei 40 mm Spannung von 48,1 auf 28,2 Vol.-%, woraus sich eine Verschiebung der Reaktion von p_H = 7,32 auf 7,18 berechnen läßt. Gleichzeitig nimmt die Ausscheidung von Säuren, Ammoniak und Phosphaten im Urin zu. Die Erscheinung wird durch teilweise Umwandlung des zugeführten Ammoniums in Harnstoff erklärt. Baird, Douglas, J. B. S. Haldane und Priestley (10) wiesen nach, daß dabei im Blutplasma das Bicarbonat fast Mol für Mol durch Chlorid ersetzt wird und ähnliche Beobachtungen bei Alkali- und Säurezufuhr haben auch Porges und seine Mitarbeiter gemacht. Statt des Ammoniumchlorids, das wegen seines Geschmacks von manchen Menschen nur ungern genommen wird, haben Porges und Adlersberg (384) einbasisches Ammoniumphosphat in Mengen von 30 bis 50 g täglich mit demselben Erfolge gegeben. Bei Schweinen sahen Forbes, Halverson und Schulz (124) nach Zulagen von Dicalciumphosphat zu Maisfutter ein Sinken der Alkalireserve des Blutplasmas. Das Calciumphosphat wird im Darm ausgeschieden, und zwar als tertiäres Phosphat, so daß es noch eine dritte Calciumvalenz nachzieht. Von größter praktischer Bedeutung ist eine analoge Beobachtung am Menschen, die soeben von J. B. S. Haldane, Hill und Luck (169) gemacht wurde. Nach peroraler Zufuhr von Calciumchlorid sinkt die Kohlensäurebindungskurve und Kohlensäurespannung. Das Calcium wird vorwiegend als Carbonat im Stuhl ausgeschieden, das Chlorion ersetzt Bicarbonat und ruft dadurch Acidose hervor. Während der Calciumchlorid- und Ammoniumchlorid-Acidose verliert der Körper Wasser und Salze.

2. Der Einfluß des Schlafes.

Daß es möglich ist, bei gut eingeübten Versuchspersonen im Halbschlaf bei nächtlichem Erwachen Alveolargasanalysen nach Haldane-Priestley auszuführen, wurde von H. Straub (437) nachgewiesen. Der Versuch wurde so angeordnet, daß die Analysenproben beim Erwachen sofort mit Rückkehr des Bewußtseins ohne Ausführung einer nennenswerten Körperbewegung entnommen werden konnten, ehe eine wesentliche Umstellung der Atmung denkbar war. Die gefundenen Werte geben keine genau quantitativen Vorstellungen über die Kohlensäurespannung im Schlaf, lassen aber eindeutige Schlüsse zu, in welcher Richtung die Atmungsregulation im natürlichen Schlafe geändert ist. In einem Selbstversuch fanden sich an Stelle des Normalwertes von rund 38 mm Kohlensäurespannung in der Nacht Kohlensäurespannungen bis 43,4 mm (Abb. 6). Nicht nur die nachts im Bett entnommenen Analysenproben sind gegen die Norm stark erhöht, sondern auch am späten Abend wurden höhere Werte gefunden als am Tage. An einem Abend, an dem infolge anstrengender anhaltender Tätigkeit an mehreren vorhergehenden Tagen abnorm früh ein sehr lebhaftes Müdigkeitsgefühl bestand, war schon abends 10 Uhr die Kohlensäurespannung auf 41 mm angestiegen. Die Beobachtung weist auf eine Erhöhung der Kohlensäurespannung nicht nur des arteriellen Blutes, sondern auch sämtlicher Körpergewebe während des Schlafes hin. Bei derselben Versuchsperson wurden gleichzeitig die Werte der Kohlensäurespannung des venösen Mischblutes nach Plesch ermittelt. Auch hier findet sich bei Nacht die Kohlensäurespannung deutlich erhöht, doch nicht so beträchtlich wie im arteriellen Blute. Identische Beobachtungen über die Kohlensäurespannung des Arterienblutes mit derselben Technik hat später Leathes (279) an drei Versuchspersonen

mitgeteilt. Er hat ebenso wie Endres (109) beobachtet, daß gleichzeitig im Schlaf die Harnreaktion sich stark nach der sauren Seite verschiebt. Dies weist wie Endres näher ausführt, auf eine Eigentümlichkeit der Säure-Basen-Regulation im Schlafe hin. Während des Tages arbeiten Atmung und Niere in der gleichen Richtung. Treten fixe saure Valenzen in das Blut ein, so ist gleichzeitig die Atmung durch Senkung der Kohlensäurespannung und die Niere durch Produktion eines sauren Urins bestrebt, das Gleichgewicht herzustellen. Kohlensäurespannungskurve und Urinreaktion laufen parallel. Im Schlaf ist die saure Valenz, die im Körper zurückgehalten wird, die Kohlensäure. Das Atemzentrum schläft. Die Niere aber ist nach wie vor in der ursprünglichen Richtung tätig, sie sucht basische Valenzen zur Neutralisation der retinierten Kohlensäure zurückzuhalten und fixe Säuren zu entfernen, der Harn wird stark sauer (Abb. 5, S. 84). Diese Überlegung stützt die Annahme von Straub, daß der Anstieg der Kohlensäurespannung im Schlaf nicht auf einer Änderung der Blutzusammensetzung, sondern auf einer Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums beruhe. Baß und Herr (27) haben mit der Ventilmethode von Trendelenburg dieses Beobachtungsmaterial bestätigt. Die Methode gibt, wie erwähnt, weniger einwandfreie Ergebnisse, hat aber den Vorzug, daß sie auch an der schlafenden Versuchsperson Verwendung finden kann. Unmittelbar nach dem Einschlafen fand sich ein sprunghaftes Ansteigen der Kohlensäurespannung, das seinen höchsten Wert am Ende der ersten Schlafstunde erreicht, um dann allmählich bis gegen Ende des Schlafes abzufallen, so daß die Untersucher die Kohlensäurespannung als Maßstab der Schlaftiefe betrachten. Während Straub, der sich vorgenommen hatte, während der Nacht zu den Analysen zu erwachen, nur Werte bis über 43 mm in der Nacht fand, beobachtete Endres, der sich zu den Analysen wecken ließ, bei sich selbst nach Kohlehydratkost Nachtwerte der alveolaren Kohlensäurespannung bis zu 56 mm und darüber nach Haldane. Auch Leathes hat einen fast ebenso hohen Wert beobachtet.

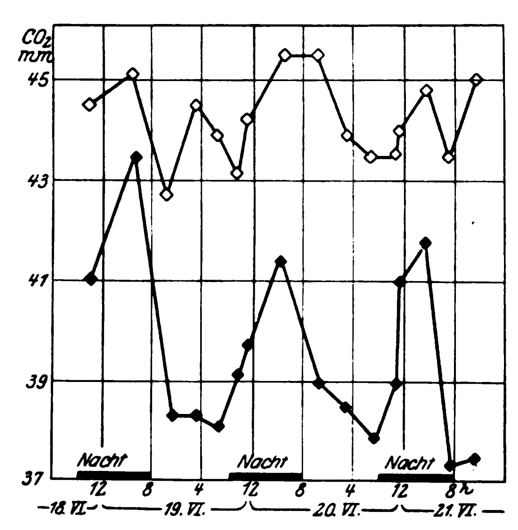


Abb. 6. Schwankungen der alveolaren Kohlensäurespannung nach Haldane ◆ und Plesch ◇ unter dem Einfluß des Schlafs. Nach H. Straub.

Daß die Blutzusammensetzung im Schlaf nicht primär geändert ist, konnte schon aus den Beobachtungen von Collip (80) erschlossen werden, der die Alkalireserve vor und nach dem Schlaf nach van Slyke und Cullen im Venenblute bestimmte und in drei Fällen keine Änderung, in sechs weiteren einen leichten Anstieg beobachtete. Die endgültige Entscheidung bringen Versuche von Endres (110), der bei sechs Versuchspersonen Blut am Tage und an der schlafenden Versuchsperson entnahm, die erst an dem Einstich der Punktions-

nadel erwachte. Die Kohlensäurebindungskurve war bei vier Versuchspersonen völlig identisch, bei zweien im Schlaf 1—1½ Vol.-% tiefer gelegen als am Tage. Aus der gleichzeitig bestimmten alveolaren Kohlensäurespannung berechnet sich eine deutliche Verschiebung der Reaktion des Arterienblutes nach der sauren Seite. Die von Endres berechneten Zahlen gibt folgende Tabelle. In Wirklichkeit ist mit noch stärkeren Verschiebungen zu rechnen, das durch die Alveolargasanalyse eher niedrigere Zahlen erhalten wurden als im Schlafe selbst.

	p_H regul.		Alv. CO_2	
	vor dem	im Schlaf	vor dem	im Schlaf
G. E.	7,308	7,256	44,2	51,6
K. S.	7,299	7,280	36,5	39,2
H. P.	7,285	7,266	42,7	45,6
T. L.	7,295	7,242	42,9	49,8
K. B.	7,311	7,273	40,1	44,7
G. K.	7,322	7,256	37,9	44,3

Die Verschiebung der Reaktion des Blutes und der Körpergewebe nach der sauren Seite während des Schlafes ist nach Straub (437) geeignet, die körperlichen Begleiterscheinungen des Schlafes von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu erklären. Die Verlangsamung des Herzschlages und die Erweiterung der Blutgefäße ist eine aus Tierexperimenten bekannte Folge der beobachteten Reaktionsänderung des Blutes durch Erhöhung der Kohlensäurespannung. Der Stoffwechsel der parenchymatösen Organe, der Ablauf fermentativer Prozesse sind in hohem Maße von der Reaktion abhängig. Die Beziehungen des Seelenlebens zum Vorgange des Einschlafens können dem Verständnis näher gebracht werden, wenn man sie in erster Linie vom Gesichtspunkte ihrer Einwirkung auf die Atmungsregulation betrachtet. Auch die Wirkung der Schlafmittel wird unter diesem Gesichtspunkte verständlich. Die Hypothese, daß eine Änderung in der Atmungsregulation sekundär Schlaf herbeiführt, bedarf deshalb weiterer Prüfung und Beachtung.

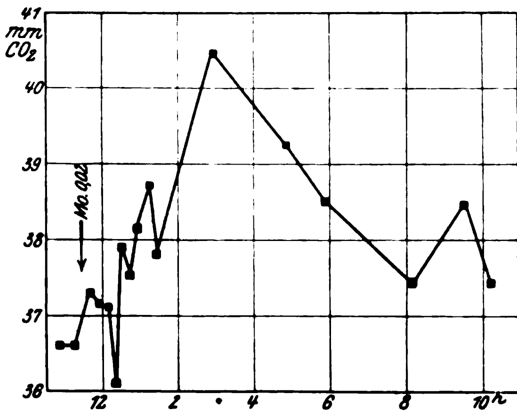


Abb. 7. Einfluß von Morphin auf die alveolare Kohlensäurespannung nach Beckmann.

Die Beobachtungen über die Wirkung von Schlafmitteln auf die Atmungsregulation stimmen mit den bei natürlichem Schlaf gemachten überein. Hasselbalch (183) fand bei protrahierter Zufuhr kleinerer Morphiumgaben im Selbstversuch am dritten und vierten Tage der Morphiumzufuhr eine Zunahme der alveolaren Kohlensäurespannung um 3,2 mm und eine geringere Steigerung der Ventilationsgröße bei Einatmung eines kohlensäurehaltigen Gasgemisches. Der Harn ist während der Morphiumperiode eher saurer als in der Vorperiode. Beckmann (438) fand in einem akuten Selbstversuch (Abb. 7) nach einmaliger subcutaner Injektion von 2 cg Morphium zunächst einen kleinen Anstieg der

Kohlensäurespannung, der schon 10 Minuten nach der Injektion einsetzt. Nach 50 Minuten tritt ausgesprochene Nausea mit Schweißausbruch auf und bewirkt vorübergehende Senkung, dann aber steigt die Kohlensäurespannung maximal um 4 mm über den Normalwert. Am Abend, 11 Stunden nach der Injektion, ist die Wirkung noch nicht völlig abgeklungen. Dieser Kurvenverlauf kann, wie spätere Untersucher gefunden haben, als typisch für die vorliegende Versuchsanordnung gelten. Er entspricht den älteren tierexperimentellen Erfahrungen [Löwy (295)] und den Beobachtungen am Menschen, daß die Ventilationsgröße bei Einatmung kohlensäurehaltiger Gasgemische unter Morphiumwirkung weniger stark ansteigt als im Normalzustande. Endres (109) hat denselben Verlauf der Kohlensäurespannungskurve und Verschiebungen der Harnreaktion nach der sauren Seite beobachtet, also denselben Verlauf beider Kurven wie im Schlaf. In ganz neuen Versuchen hat Endres (111) die entscheidende Feststellung gemacht, daß die Kohlensäurebindungskurve des Blutes durch Morphinwirkung sogar eher etwas gesenkt, keinesfalls erhöht wird, was eine starke Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite herbeiführt. Er gibt folgende Zahlen an:

1. Blutentnahme vor der Injektion: Alv. CO_2-Spannung 43,8. p_H regul. = 7,31.

CO_2-Spannung	43,4	62,9	83,6	40,6	61,3	81,7	25,0
CO_2-Kapazität	53,3	61,8	66,4	51,2	59,5	65,0	43,1
	55,7	63,1	64,0	52,6	57,6		43,9

2 Stunden nach 2 cg Morphin subcutan. Alv. CO_2-Spannung 49,7. p_H regul. 7,26.

CO_2-Spannung	41,8	62,3	83,0	44,4	65,5	28,2
CO_2-Kapazität	50,4	60,9	62,5	53,3	60,1	44,3
	52,2	57,1	60,5	51,4		

2. Vor Injektion. Alv. CO_2-Spannung 42,1. p_H regul. 7,30.

CO_2-Spannung	45,7	60,6	76,2	40,6	61,5	29,8
CO_2-Kapazität	52,3	58,8	62,4	51,3	59,6	42,5
	54,2	59,9			57,1	44,1

105 Minuten nach Injektion von 2 cg Morphin. Alv. CO_2-Spannung 48,3. p_H regul. 7,25.

CO_2-Spannung	44,8	65,3	85,0	45,7	66,4	32,2
CO_2-Kapazität	50,7	56,0	63,4	50,7	56,3	43,9
	51,6	57,8	60,7	53,4	58,0	41,8

3. Vor Injektion. Alv. CO_2-Spannung 44,6. p_H regul. 7,35.

CO_2-Spannung	45,8	65,0	81,9	25,6
CO_2-Kapazität	59,4	66,7	74,0	46,3
	60,6	69,2	—	50,1

2 Stunden nach 2 cg Morphin. Alv. CO_2-Spannung 51,4. p_H regul. 7,28.

CO_2-Spannung	44,7	64,3	82,3	41,3	60,1
CO_2-Kapazität	55,9	67,0	68,7	53,6	61,1
	59,1	64,4	70,5	56,8	62,9

Bei Hunden dagegen fanden Henderson und Haggard (218), daß die nach Morphininjektion eintretende Erhöhung der Kohlensäurespannung von einer Erhöhung der Kohlensäurekapazität gefolgt ist. Dieses gegensätzliche Verhalten der Morphinwirkung beim Menschen und Hunden ergibt sich auch aus den Versuchen von Gauß (135), der bei Hunden Anstieg der Alkalireserve des Venenblutes von 45 auf 65%, beim Menschen dagegen keine Änderung derselben fand. Jenni (254) fand, daß dieselbe Wirkung wie durch Morphium auch durch

Pantopon hervorgerufen wird, während das Opiumalkaloid Pavon keine lähmende Wirkung auf die Atmung entfaltet. Auch nach Veronal in Dosen von 0,75 bis 1,0 g stellte Beckmann (438) deutliche Steigerung der alveolaren Kohlensäurespannung fest. Kurz nach Einnahme des Mittels steigt die Spannung an und erreicht ein erstes Maximum etwa eine Stunde nach Einnahme mit einer Spannungserhöhung von 2—3 mm gegen den Ausgangswert. Bei Unterdrückung des Schlafbedürfnisses fällt die Spannung zunächst wieder ab, um am Nachmittage nach der Hauptmahlzeit nochmals sehr stark, bis über das erste Maximum anzusteigen. Auch nach reichlicher Alkoholzufuhr fanden Beckmann (438) und Jenni (254) nach Abklingen des Exzitationsstadiums deutlichen Anstieg der alveolaren Kohlensäurespannung.

3. Der Einfluß seelischer Erregung und des Schmerzes.

Bei Serienbeobachtungen der alveolaren Kohlensäurespannung an klinischen Patienten fiel es auf (438), daß an einzelnen Tagen die Spannung um 3—5 mm niedriger gefunden wurde als an den Vortagen, ohne daß im Krankheitsverlauf eine ausreichende Erklärung dieser Erscheinung zu finden war. An diesen Tagen war jedesmal eine heftige seelische Erregung eingetreten, meist im Zusammenhang mit dem Besuch Angehöriger. Andere Kranke traten in einem Zustand erheblicher Erregung in die Klinik ein und hatten dann mehrere Tage lang eine wesentlich niedrigere alveolare Kohlensäurespannung als nach eingetretener Beruhigung. Den Gedanken, daß diese Beeinflussung der Atmungsregulation durch die Erregung hervorgerufen werde, hat Beckmann (438) näher verfolgt. Bei klinischen Patienten unmittelbar vor der Vorstellung in der Vorlesung, namentlich bei erregbaren funktionellen Neurosen, Thyreotoxikosen, aber auch bei der Mehrzahl aller organisch Kranken, bei einer Reihe von Examenskandidaten unmittelbar vor Beginn der Prüfung, bei einem Privatdozenten vor dem Habilitationsakt, bei einigen Sängern vor einer Engagementsprobe, bei einem Studenten vor einer Gerichtsverhandlung, in der er wegen Verübung studentischen Unfugs zu einer Geldstrafe verurteilt wurde, bei allen fand sich im Zustande der Erregung eine Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung, durchschnittlich um 3 mm, vereinzelt bis zu 8 mm. Die Erscheinung wird auf erhöhte Erregbarkeit des Atemzentrums unter dem Einfluß seelischer Erregung zurückgeführt und als Gegenstück der im Schlaf beobachteten Erscheinungen aufgefaßt. Die Tatsache der Änderung der Atmungsregulation unter psychischen Einflüssen mahnt zu Vorsicht bei der Verwertung der ersten Alveolargasanalysen von Personen, die mit der Methode nicht vertraut sind. Straub (435) weist darauf hin, daß es notwendig ist, vor der ersten Untersuchung die Versuchsperson von der Harmlosigkeit der Untersuchung zu überzeugen und sie an die Methode zu gewöhnen.

Auch durch Medikamente kann die Erregbarkeit des Atemzentrums gesteigert und die alveolare Kohlensäurespannung gesenkt werden. Higgins (229) und Beckmann (438) fanden diese Erscheinung nach Kaffeegenuß, Beckmann nach Einnahme von Colapastillen. Nach Jenni (254) tritt dieselbe Erscheinung im Exzitationsstadium der Alkoholwirkung zutage, während Campher ohne Einfluß auf die Zusammensetzung der Alveolarluft ist. Endres (109) fügt dem die Beobachtung hinzu, daß nach Coffein mit dem Absinken der alveolaren

Kohlensäurespannung zugleich der Urin alkalischer wird, was auf kompensatorische Einsparung saurer und Entfernung basischer Valenzen durch die Niere bei primärer Kohlensäureausscheidung durch das höher empfindliche Atemzentrum hinweist.

Henderson und Haggard (219) zeigten, daß eine ebensolche Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung im Exzitationsstadium der Äthernarkose beim Hund eintritt. Zugleich wird die Alkalireserve des Blutes herabgesetzt, was sie auf eine Abwanderung von Alkali ins Gewebe zurückführen. Auch durch übermäßige künstliche Atmung erzielten dieselben Forscher Abnahme der Kohlensäurespannung und der Alkalireserve. Den so herbeigeführten Zustand der Kohlensäureausschwemmung bezeichnen sie als Akapnie und betrachten sie als die Ursache des Schocks. Sobald die Alkalireserve unter einen kritischen Wert von etwa 33—36 Vol.-$^0/_0$ fällt, läßt sich nach ihren Angaben die Störung nicht mehr rückgängig machen, der Blutdruck fällt und der Tod tritt ein. Ähnliche Beobachtungen an decerebrierten Katzen berichten auch Dale und Evans (85)[1]. In dieser Beobachtung sahen sie den endgültigen Beweis der schon lange von Henderson (203—210) vertretenen, aber nicht unwidersprochen gebliebenen Auffassung von dem Zustandekommen der Schock. Bei Auftreten von Schock unter breiter Eröffnung der Bauchhöhle ist auch das starke Abdunsten von Kohlensäure von den bloßgelegten Eingeweiden aus zu berücksichtigen. Die Frage kann damit jedoch nicht als endgültig entschieden gelten. Janeway und Ewing (251) widersprechen den Tierversuchen von Henderson, denn sie fanden auch dann Symptome von Schock, wenn sie die künstliche Atmung mit so stark kohlensäurehaltigen Gasgemischen durchführten, daß kein Verlust an Kohlensäure eintrat. Sie erklären das Auftreten des Schocks als mechanische Folge der übermäßigen Atembewegungen, die den venösen Zufluß zum rechten Herzen behindern. Henderson und Haggard (220) andererseits sahen bei übermäßiger Ventilation an Hunden keinen Schock auftreten, wenn sie die ausgeatmete Luft wieder einatmen ließen und so dem Kohlensäureverlust entgegenarbeiteten. Das von Henderson und Haggard vorgelegte Material, das ein Abwandern von Alkali aus dem Blute als sekundäre Folge übermäßiger Ventilation beweisen soll, genügt nicht, um diesen Schluß zwingend zu machen. Genau dieselben Blutveränderungen könnten auch bei sekundärer Einwanderung saurer Valenzen in die Blutbahn auftreten.

Daß auch beim Menschen unter der Einwirkung des Schmerzes und oberflächlicher Äthernarkose Überventilation und Herabsetzung der Kohlensäurespannung eintritt, hat Meyer (331) auf Veranlassung von Haldane festgestellt. Mäßiger Schmerz, der durch Anziehen von Daumenschrauben hervorgerufen wurde, hatte eine Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung um durchschnittlich 0,72$^0/_0$ und eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung von 257 auf 362 ccm in der Minute zur Folge. Die Senkung der Kohlensäurespannung ist also bei dieser Versuchsanordnung nur eine mäßige. Durch willkürlich verstärkte Atmung kann sie wesentlich tiefer gesenkt werden. Collip und Backus (81) atmeten wohl eine halbe Stunde und länger forciert und fanden

[1]) Umgekehrt fand Cobet (79), daß eine durch Kohlensäureeinatmung hervorgebrachte Erhöhung der H-Ionenkonzentration des Arterienblutes durch Reizung des Vasomotoren- und des Herzhemmungszentrums ein Ansteigen des Blutdruckes und eine Pulsverlangsamung bewirkt.

dabei eine Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung um 44% ihres Ausgangswertes. Dann war die Alkalireserve des Blutes ebenfalls herabgesetzt, im Mittel um 14,3%. Die Harnacidität war vermindert, in einem Falle wurde der Harn alkalisch. Diese Alkaliabgabe durch den Harn genügt jedoch nicht, um die Verminderung der Alkalireserve des Blutes voll zu erklären, so daß entsprechend den Vorstellungen von Henderson außerdem eine Abwanderung von Alkali in die Gewebe angenommen werden müßte. Diesem Ergebnis widersprechen jedoch die mit noch einwandfreierer Technik angestellten gleichzeitigen Versuche von Davies, J. B. S. Haldane und Kennaway (87). Bei ihren Experimenten, bei denen sie bis zu zwei Stunden lang so angestrengt wie möglich atmeten, erzielten sie eine Senkung des alveolaren Kohlensäuregehaltes schon nach einer Stunde von 5,09 bis auf 1,65% (!), die Diurese stieg an, der Urin wurde bedeutend alkalischer, das Ammoniak verschwand aus dem Urin, es trat eine Spur Aceton auf. Die Versuchsperson empfand Steifigkeit und Prickeln in den Extremitäten, fibrilläre Zuckungen im Orbicularis palpebrarum, leichtes Taumeln. Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes war jedoch vollkommen unverändert. Der von Henderson und Haggard angenommene und aus den Versuchen beim Hunde geschlossene Mechanismus rascher Abwanderung von Alkali ins Gewebe bei exzessiver Atmung scheint also beim Menschen nicht in derselben Weise aufzutreten.

Eine einzigartige Beobachtung extrem oberflächlicher Atmung machten Barach und Woodwell (13) in zwei Fällen von Encephalitis lethargica mit Atemlähmung. Die Sauerstoffsättigung des Arterienblutes war infolge der schlechten Atmung auf 60—64% gesunken, trotzdem enthielt das arterielle Blut abnorm große Kohlensäuremengen. Trotz der hohen Lage der Bindungskurve war aber im einen Falle infolge der hohen Kohlensäurespannung die Reaktion bis auf $p_H = 7,22$ nach der sauren Seite verschoben.

4. Jahresschwankungen der Atmungsregulation.

Haldane und Douglas (98, 102) fanden ebenso wie Haldane und Priestley (170) bei sich selbst die Kohlensäurespannung der Alveolarluft während des ganzen Jahres bemerkenswert konstant. Auch Lindhard (289, 290) findet bei seinen Versuchspersonen die alveolare Kohlensäurespannung für denselben Monat verschiedener Jahre konstant, bemerkt aber erhebliche Schwankungen nach Jahreszeiten. Als Durchschnitt von 5 Versuchspersonen findet Lindhard im Sommer um 11% niedrigere Werte als im Winter. Qualitativ sind diese Schwankungen bei allen Versuchspersonen dieselben, quantitativ finden sich jedoch beträchtliche Unterschiede. Bei diesen Versuchen wurde jedoch nur von einer Person die Kohlensäurespannung direkt bestimmt, bei den anderen vier auf indirektem Wege errechnet. Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (437) haben an sich selbst ähnliche Unterschiede festgestellt. Bei einem von ihnen, H. S., war die Kohlensäurespannung während des ganzen Jahres konstant. Er entspricht dem Typus der englischen Physiologen. Bei den drei anderen Versuchspersonen dagegen konnten die von Lindhard gefundenen Schwankungen mehr oder weniger deutlich nachgewiesen werden (Abb. 8). Bei allen liegen die Werte im Winter höher als im Sommer. Das Maximum fällt auf Ende Dezember, also etwas früher im Jahre als bei Lindhard, der es erst Ende Januar oder Anfang Februar feststellte. Der Abfall zu den Sommerwerten

erfolgt ziemlich plötzlich, bei zwei Versuchspersonen schon Ende Januar und während des Februar, bei der dritten erst im März. Nur eine der drei Personen, H. E., zeigt so große Schwankungen, wie sie Lindhard gefunden hatte. Von einem Maximum von etwa 42,5 mm Hg. Ende Dezember sinkt seine Kohlensäurespannung auf wenig über 38 mm Ende März. Im Juni liegt der Wert nur noch wenig über 36 mm. Die größte Differenz beträgt also rund $6^1/_2$ mm = 15% des Maximalwertes. Bei K. B. unterscheiden sich die Sommer- und Winterwerte um weniger als 2 mm und die geringsten Schwankungen mit kaum 1 mm Unterschied weist M. M. auf. Von dem Maximum mit 39,5 mm Ende Dezember fällt der Wert auf 38,0 Ende Februar und bleibt von da an konstant bis Juli. Lindhard ist der Meinung, daß nicht Änderungen in der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Blutes, sondern Änderungen in der Empfindlichkeit des Atemzentrums für diese Schwankungen verantwortlich sind. Doch hat sich diese Annahme als irrig herausgestellt.

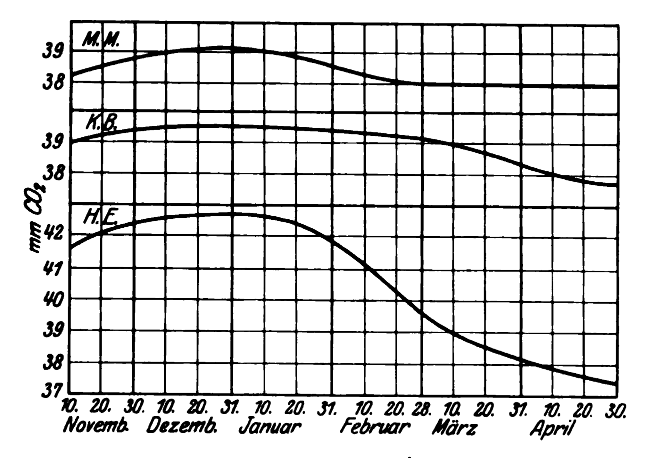


Abb. 8. Jahresschwankungen der alveolaren Kohlensäurespannung, nach Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter.

Straub, Gollwitzer-Meier und Schlagintweit (450) haben an sich und einer Reihe von Ärzten während über eines Jahres in regelmäßigen Zeitabständen den Verlauf der Kohlensäurebindungskurve und der alveolaren Kohlensäurespannung verfolgt. Sie fanden dabei bei allen Versuchspersonen gleichsinnige Änderungen der Höhenlage der Bindungskurve mit den Jahreszeiten (Abb. 9). Im Mai 1921 lag die Bindungskurve nahe dem Unterrande des Normalbezirkes. Im September war die Alkalireserve deutlich höher und lag nahe dem Oberrande des Normalbezirkes. Dieselbe Lage war auch im Oktober und November nachzuweisen. Im Februar und März 1922 senkte sich dann die Bindungskurve wieder und lag auch im Juni 1922 nahe dem Unterrande des Normalbezirkes, nahezu ebenso tief wie im Vorjahre um dieselbe Zeit. Die Versuche wurden an drei verschiedenen Orten, in Meereshöhe, bei 111 m und bei 520 m über Meereshöhe ausgeführt, ohne daß dadurch ein deutlicher Unterschied entstanden wäre. Die Bindungskurven liegen also, kurz und etwas schematisch ausgedrückt, am höchsten etwa um die Zeit des kürzesten, am tiefsten etwa um die Zeit des längsten Tages. Die

Bindungskurven überstreichen während des Jahres den ganzen aus allen Bestimmungen der verschiedensten Untersucher abgeleiteten Normalbezirk, den sie bei den zu diesen Versuchen herangezogenen Personen nach unten nie, nach oben nur um unbedeutende Beträge überschreiten. Bei einer Kohlensäurespannung von 40 mm band das Blut der Versuchspersonen im Mai 1921 in Halle 45 Vol.-%, im September in München 51—58 Vol.-%, im Oktober 1921 in Halle 51—59 Vol.-%, im Februar 1922 in Halle 46—51 Vol.-% und im Juni 1922 in Greifswald 44—49 Vol.-% Kohlensäure. Nun war zu untersuchen, wie das Atemzentrum auf diese Änderungen in der Alkalireserve des Blutes anspricht. Sollte die Wasserstoffzahl des Blutes während des ganzen Jahres konstant bleiben, so mußte die Kohlensäurespannung der Alveolarluft am tiefsten liegen zugleich mit der tiefsten Lage der Bindungskurve und umgekehrt. Die Versuche von Lindhard und von Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter hatten nun in der Tat so gerichtete Schwankungen der Kohlensäure-

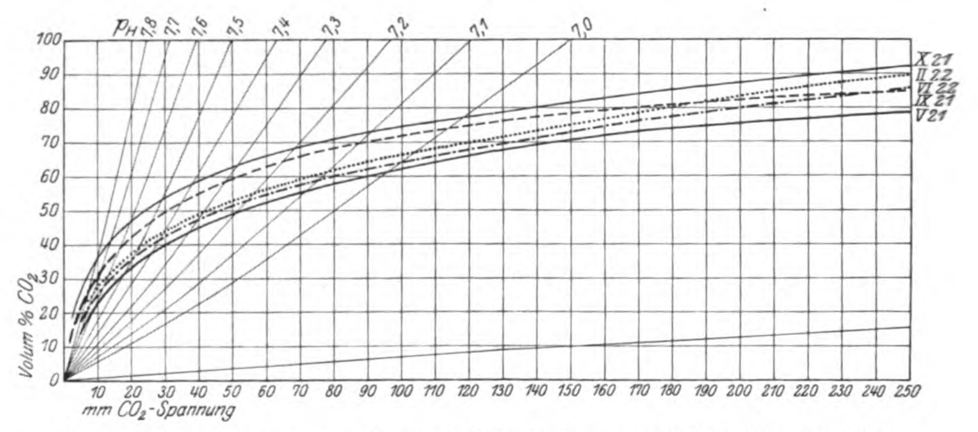


Abb. 9. Jahresschwankungen im Verlauf der Kohlensäurebindungskurve des Blutes von H. S. Nach Straub, Meier und Schlagintweit.

spannung mit den Jahreszeiten aufgedeckt. Unter den Versuchspersonen befand sich jedoch auch H. S., der keine Schwankungen der alveolaren Kohlensäurespannung aufweist, und das Ausmaß solcher Schwankungen war auch bei den übrigen Versuchspersonen sehr wechselnd, während die Bindungskurven bei allen fast absolut gleich große Schwankungen aufwiesen. Bei den Versuchen von Straub, Gollwitzer-Meier und Schlagintweit ergab sich nun, daß sich die Wasserstoffzahlen des Arterienblutes der Versuchspersonen zwar zwischen engen Grenzen bewegen, aber doch bei keiner einzigen Versuchsperson absolut konstant sind. Die Werte bewegen sich für die regulierte Wasserstoffzahl zwischen $p_H = 7{,}40$ und $7{,}28$. Bei H. S. war auch in dieser Versuchsreihe die alveolare Kohlensäurespannung merkbar konstant, infolge ungleichmäßigerer äußerer Versuchsbedingungen etwas stärker schwankend als bei den früheren unter sehr gleichmäßigen Bedingungen durchgeführten Laboratoriumsversuchen. Die Feineinstellung der Wasserstoffzahl des Blutes wird also bei H. S. durch das Atemzentrum nicht vollkommen durchgeführt. Der Erfolg ist eine deutliche Änderung der Wasserstoffzahl, die im September den stark basischen Wert

von 7,406 erreicht und sich den Winter über auf Werten von 7,34—7,37 hält, um dann im Frühjahr die saureren Werte bis 7,31 anzunehmen. Die anderen Versuchspersonen weisen im Frühjahr mit dem Abfall der Bindungskurve auch eine Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung auf. Aber auch bei ihnen reicht diese Regulation nicht vollkommen aus. Trotz der Einwirkung des Atemzentrums ist das Blut im Frühjahr saurer als im Herbst. Nur eine Versuchsperson, H. G., kann zwar nicht im März, aber doch im Juni die alveolare Kohlensäurespannung so weit senken, daß nunmehr dieselbe Wasserstoffzahl eingestellt wird wie im September. Bei allen ist also der Ausschlag in der Lage der Kohlensäurebindungskurve stärker als in der Senkung der Kohlensäurespannung. Dies und vor allem die Tatsache, daß bei H. S. nur die Bindungskurve, nicht auch die Spannung sich ändert, beweist eindeutig, daß die Blutveränderung das Primäre ist und daß die Reaktion des Atemzentrums auf diese Blutveränderung vollkommen ausbleiben kann. Die tatsächlich gefundenen Werte sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

	H. S.				H. G.	
Datum	Alv. CO_2	p_H regul.		Datum	Alv. CO_2	p_H regul.
9. 9. 21	36,7	7,406		14. 9. 21	41,6	7,345
11. 9. 21	37,7	7,35	Fleischkost	6. 3. 22	39,9	7,29
30. 9. 21	—	7,37		7. 6. 22	36,6	7,34
4. 10. 21	36,1	7,34	Rhinitis		K. B.	
26. 11. 21	41,2	7,37		18. 10. 21	40,5	7,375
28. 2. 22	39,1	7,32		29. 11. 21	40,4	7,36
2. 6. 22	38,8	7,31		7. 3. 22	38,0	7,35
	Kl. M.			21. 3. 22	38,1	7,35
14. 9. 21	43,9	7,33		3. 6. 22	36,2	7,33
7. 10. 21	37,7	7,38			Ch. K.	
8. 3. 22	35,3	7,34		4. 3. 22	40,6	7,32
12. 6. 22	40,3	7,30		10. 6. 22	43,4	7,28

Worauf die Jahresschwankungen der Alkalireserve des Blutes und der davon abhängigen Wasserstoffzahl des Blutes beruhen, darüber geben die Versuche keine positiven Anhaltspunkte. An ihrer Existenz und an ihrer biologischen Wichtigkeit ist jedoch nicht zu zweifeln. Wenn man sich erinnert, daß in der Physiologie und besonders in der Pathologie ähnliche Jahresschwankungen vielfach beobachtet werden und daß manche Krankheiten gerade um dieselben Zeiten, wo starke Änderungen der Blutreaktion auftreten, einen Gipfel der Morbidität aufweisen, so wird man einen ursächlichen Zusammenhang mit den Blutveränderungen für wahrscheinlich halten (30).

IV. Die Atmungsregulation des Gesunden unter dem Einfluß außergewöhnlicher Anforderungen.

1. Der Einfluß der Muskelarbeit.

Geppert und Zuntz (137) untersuchten die Gase des arteriellen Blutes von Tieren, deren von ihren nervösen Verbindungen abgelöste Hinterextremitäten tetanisiert wurden. Schon nach kurzer Dauer des Tetanus trat Hyperpnoe ein, die aber ausblieb, wenn die Blutgefäße der Glieder während des Tetanus

abgeklemmt wurden. Bei Lösen der Klemme setzte mit einer Verzögerung von etwa 20″ die Hyperpnoe ein und hielt noch lange nach Aufhören des Tetanus an. Es war deshalb klar, daß der Reiz dem Atemzentrum durch das Blut zugeführt wurde. Die Gasanalyse des Arterienblutes zeigte aber weder ein Sinken des Sauerstoff-, noch ein Ansteigen des Kohlensäuregehaltes, im Gegenteil sinkt der Kohlensäuregehalt während des Tetanus stark ab. Auch die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung des Arterienblutes ändern sich nicht so, daß dadurch die Hyperventilation erklärt werden könnte. Geppert und Zuntz schlossen daraus auf unbekannte, das Atemzentrum reizende Muskelstoffe, die zu einer Verminderung der Alkalinität des Blutes führen. Während das Arterienblut zu Beginn eines Versuches 46,5 Vol.-% Kohlensäure enthalten hatte, fand sich nach einem 4 Minuten dauernden Tetanus noch ein Gehalt von 19,3 Vol.-% und 26 Minuten später von 16,0 Vol.-%. Das Ansteigen des respiratorischen Quotienten, evtl. auf Werte über 1, erklärte Löwy (294) durch die Verdrängung der Kohlensäure infolge der abnormen Muskelstoffwechselprodukte. Diese Feststellungen wurden durch Beobachtungen am Menschen bestätigt und erweitert. Haldane und Douglas (102) zeigten dann in Selbstversuchen, daß unmittelbar während und nach einer mäßigen Muskelarbeit die alveolare Kohlensäurespannung steigt. Nach heftiger Muskelanstrengung ist diese Hebung von einer ziemlich lang anhaltenden Senkung unter den Normalwert gefolgt, der sich ganz allmählich ausgleicht. Dieselben Ergebnisse erhielt auch Sonne (425). Mettenleiter (440) konnte diese Angaben bestätigen. Während der Zeit erhöhter Kohlensäurespannung besteht das subjektive Gefühl der Atemnot und eine objektiv wahrnehmbare Vertiefung und Beschleunigung der Atmung. Trotzdem kann die in reichlicher Menge gebildete Kohlensäure nicht ganz beseitigt werden, daher steigt die Spannung. Sobald aber die Neubildung von übermäßigen Kohlensäuremengen und damit die starke Erhöhung der Ventilation abgeklungen ist, erfolgt die Senkung der Kohlensäurespannung unter die Norm. Das Maximum dieser Senkung war in den Versuchen von Mettenleiter nach 20 Minuten erreicht, wobei die Anstrengung in einem raschen Lauf über 100 bis 400 m, im Laufen über Treppen oder in 40—45 Kniebeugen bestand. Dabei wurden Werte bis 56 mm arterieller Kohlensäurespannung gemessen. Nach der Kritik von Krogh und Lindhard (272) ist dieser Wert wohl etwas zu hoch, weil bei so raschem Blutumlauf auch während des kürzesten zur Entnahme der Analysenprobe erforderlichen Exspirationsstoßes noch merkliche Kohlensäuremengen an die Aus tmungsluft abgegeben werden. Andererseits ist es aber auch unwahrscheinlich, daß bei der Analyse gerade der höchste Punkt der Kohlensäurespannung erfaßt wird. Auch kommt es auf die absoluten Werte weniger an als auf die Richtung der Ausschläge. Mettenleiter hat die Beobachtungen durch gleichzeitige Feststellung der Kohlensäurespannung des Venenblutes bereichert. Während der Spannungsablauf im Arterienblute stets gleichartig war, fanden sich im Venenblute zwei verschiedene Kurventypen. Stets stieg zunächst auch im Vene blute die Kohlensäurespannung mächtig an. Es ergaben sich Werte bis zu nahezu 80 mm. Da die Kohlensäurespannung in den Geweben höher sein muß als in dem sie verlassenden Blute und da außerdem dem Blute des rechten Herzens stets, auch nach der heftigsten Muskelanstrengung, noch Blut aus andern ruhenden Organen beigemischt ist, das kohlensäureärmer ist, kann aus diesen Bestimmungen gefolgert werden, daß die Kohlensäurespannung im

tätigen **Muskel** beim Menschen wohl nahezu auf 100 mm, vielleicht noch höher ansteigen kann. Während im arteriellen Blute schon 5 Minuten nach Beendigung der Arbeit der Wert der Kohlensäurespannung auf oder unter den Ausgangswert gesunken ist, ist im venösen Blut die Kohlensäurespannung um diese Zeit durchweg noch deutlich höher als unter Ruhebedingungen. Die Spannungsdifferenz zwischen arteriellem und venösem Blut ist noch immer größer als in der Ruhe, und zwar in der Regel ungefähr 30 Minuten lang. Der niederste Wert der arteriellen und venösen Kohlensäurespannung fallen in einzelnen Versuchen zeitlich zusammen, in der Mehrzahl der Versuche werden sie zu verschiedener Zeit nach der Arbeit gefunden. Da noch längere Zeit nach der Muskelarbeit das Minutenvolum vergrößert ist, so weist die Beobachtung, daß der Unter-

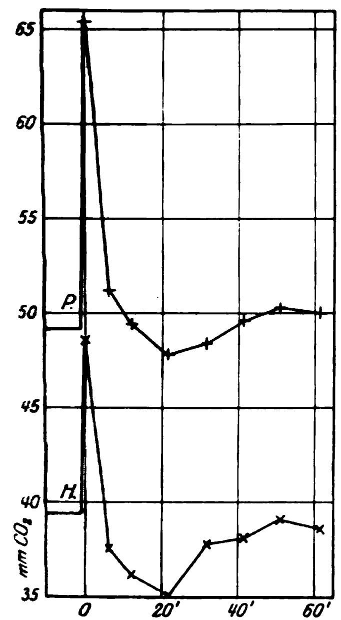


Abb. 10. Kohlensäurespannung der Alveolarluft nach Haldane × und Plesch + nach 40 Kniebeugen. Nach Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter.

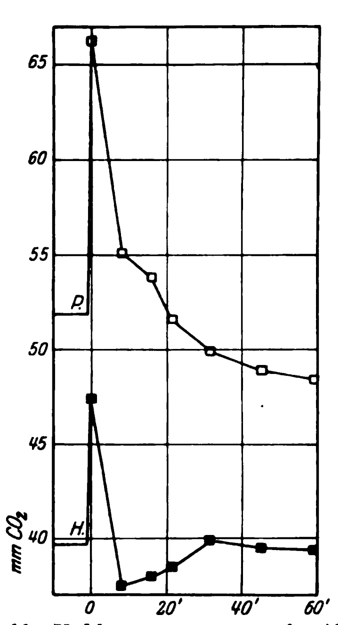


Abb. 11. Kohlensäurespannung der Alveolarluft nach Haldane ■ und Plesch □ nach 45 Kniebeugen. Nach Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter.

schied der Kohlensäurespannung zwischen arteriellem und venösem Blut trotz beschleunigten Blutstroms noch solange nach der Muskelarbeit erhöht ist, darauf hin, daß die Mehrausscheidung von Kohlensäure aus dem tätig gewesenen Muskel noch mindestens solange, also noch mindestens 20—30 Minuten nach Aufhören der Arbeit fortgeht. Im weiteren Verlauf zeigt nun aber die Kohlensäurespannung des venösen Blutes in verschiedenen Versuchen, auch bei derselben Versuchsperson, wechselndes Verhalten. Am häufigsten kommt der in Abb. 10 dargestellte Typus vor. Die venöse Kohlensäurespannung folgt im wesentlichen der des arteriellen Blutes, wobei aber die Senkung unter die Norm weniger ausgesprochen ist. Auch im Venenblute kehrt die Spannung langsam zum Ausgangswert zurück, den sie ungefähr gleichzeitig mit dem arteriellen Blute nach durchschnittlich einer Stunde erreicht. Dieser Kurvenverlauf weist darauf hin,

daß gleichzeitig mit der Ausscheidung der mehrgebildeten Kohlensäure und der Beseitigung der intermediären sauren Stoffwechselprodukte auch die Kreislaufsverhältnisse sich wieder auf den Ausgangswert einstellen. Nicht ganz selten ist aber auch der in Abb. 11 dargestellte Kurventypus. Die für diese Versuchsperson große Differenz der Spannung im arteriellen und venösen Blute, 11,2 mm, unter Ruhebedingungen weist daraufhin, daß das Minutenvolum am Tage des Versuchs verhältnismäßig klein war. Nach der Muskelarbeit sinkt nun die Kohlensäurespannung des Venenblutes zunächst viel langsamer, dann aber während der ganzen Beobachtungszeit immer weiter ab, ein Zeichen, daß die durch die Arbeit eingeleitete Beschleunigung des Blutstroms auch nach Aufhören der Arbeitsfolgen beibehalten wird. Daß sich dies so verhält, geht daraus hervor, daß dieselbe Versuchsperson den in Abb. 10 dargestellten Kurventypus aufweist, wenn die Spannung im arteriellen und venösen Blute sich weniger stark unterscheidet (z. B. 6,2 mm), was auf ein größeres Zeitvolumen unter Ruhebedingungen hinweist. Porges, Leimdörfer und Markovici (377) hatten einige Beobachtungen über die venöse Kohlensäurespannung nach Muskelarbeit mitgeteilt. Bei dem Fehlen gleichzeitiger Bestimmungen im Arterienblute mußten ihnen manche der hier geschilderten Einzelheiten entgehen, insbesondere die auch nach leichter Arbeit eintretende Senkung unter den Normalwert, der im Venenblut nicht immer deutlich ist, besonders bei Kurven des Typus der Abb. 11. Supersaxo (457) hat mit seiner etwas abweichenden Technik die auf der Höhe der Muskelarbeit gefundenen Gasspannungen des Arterienblutes bestätigt. Endres (109), der denselben Verlauf der arteriellen Kohlensäurespannungskurve fand, stellte fest, daß die Harnacidität sofort mit Beginn der Muskelarbeit ansteigt und etwa gleichzeitig mit dem Minimum der arteriellen Kohlensäurespannung ihren sauersten Wert erreicht. Dem Anstieg der Kohlensäurespannungskurve folgt die Urinreaktionskurve begreiflicherweise nicht, weil dieser Anstieg ja ein sowohl durch Kohlensäure, als auch durch andere Säuren zu saures Blut anzeigt, dem die Reaktion des Atemzentrums trotz der erheblichen Anstrengungen der Atmung nicht nachzukommen vermag. Die Harnkurve weist darauf hin, wie auch in diesem Falle die Nierentätigkeit alsbald an der Wiederherstellung normaler Blutreaktion arbeitet.

Auch auf die Menge der gebildeten Säuren läßt sich ein Schluß aus der Senkung der Kohlensäurespannung ziehen. Die maximale Senkung der arteriellen Kohlensäurespannung betrug in den Versuchen von Mettenleiter 6,9 mm. Wir wissen jetzt, daß die gebildete intermediäre saure Substanz Fleischmilchsäure ist. Nach den Feststellungen von Barcroft (22) würde eine Änderung der Kohlensäurespannung um etwa 7 mm dieselbe Änderung der H-Ionenkonzentration hervorrufen wie der Zusatz von etwa 0,07% Milchsäure zum Blute. Das ist genau die Menge Milchsäure, die Ryffel (398) nach Muskelarbeit im Blute tatsächlich gefunden hat.

Das Verhalten des Blutes unmittelbar nach heftiger Muskelarbeit wurde bei C. G. D. in der Arbeit von Christiansen, Douglas und Haldane (77) bestimmt. Die alveolare Kohlensäurespannung war zur Zeit der Blutentnahme von 38,2 bis auf den sehr niedrigen Wert von 29,4 abgesunken. Das in diesem Augenblick entnommene Blut zeigte eine Kohlensäurebindungskurve, die um etwa 20 Vol.-% tiefer verläuft als in der Ruhe.

Daraus ergibt sich, daß ungefähr 0,017 Mol basischer Valenzen durch eine fixe Säure belegt wurden. Wenn es sich dabei ausschließlich um Milchsäure handelt, entspräche dies einer Konzentration von 0,09%, also genau der Konzentration, die auf Grund der alveolaren Kohlenspannung angenommen werden muß. Offenbar hat es sich um ganz exzessive Muskelarbeit gehandelt, da Kohlensäurebindungsfähigkeit und Kohlensäurespannung so sehr tief gesenkt sind. Aus den Angaben läßt sich auch die aktuelle Reaktion des Blutes berechnen. Während es für C. G. D. in der Ruhe eine Reaktion von $p_H = 7{,}32$ besitzt, ist diese im vorliegenden Falle sehr stark nach der sauren Seite, auf $p_H = 7{,}227$ verschoben, was die starke Überventilation auch nach der Arbeit erklärt. Diese eine Beobachtung ergänzte Barr (26) durch Untersuchungen an vier weiteren Personen, bei denen er außerdem das Blut direkt durch Arterienpunktion gewann. Die Übereinstimmung des Ergebnisses mit dem durch Alveolargasanalyse gewonnenen beweist, daß in diesem Stadium der Muskelarbeit der Gasaustausch in der Lunge prompt vonstatten geht und die Kohlensäurespannung der Alveolarluft praktisch mit der des Arterienblutes identisch ist. Barr fand in allen Fällen nach der Muskelarbeit eine erhebliche Abnahme des Bicarbonatgehaltes im Arterienblute, um 10,5—18,9 Vol.-% und eine Senkung der arteriellen Kohlensäurespannung um 1,5—12 mm. Die Reaktion war weniger alkalisch. In einem Fall wurde der außerordentlich niedrige Wert von $p_H = 7{,}02$ gefunden, also eine fast neutrale Reaktion. Bei einer Versuchsperson wurde 8 Minuten nach Schluß der Arbeit nochmals untersucht. Die Reaktion war nunmehr wieder normal, $p_H = 7{,}30$. Aber der Bicarbonatgehalt war noch erniedrigt und die Kohlensäurespannung noch stärker abgesunken als 5 Minuten vorher. In diesem Stadium war also die Acidose durch ausreichende Senkung der Kohlensäurespannung kompensiert. Die Angaben von Haggard und Henderson (160), daß der Atemreiz bei Muskeltätigkeit nicht die Milchsäure oder eine andere starke Säure sei, scheint durch diese Untersuchungen am Menschen widerlegt.

Läßt man die Arbeit mit dem Arme ausführen, aus dem das Blut zur Analyse entnommen wird, so kann man noch größere Ausschläge bekommen, da die bei der Muskelarbeit gebildete Milchsäure gerade in dem zur Analyse entnommenen Venenblute besonders stark angereichert ist. Morawitz und Walker (341), die aus der Armvene entnommenes Blut im Tonometer mit Atmosphären von 5% Kohlensäuregehalt schüttelten, fanden nach Drehen einer Zentrifuge bis zur Ermüdung oder nach Hanteln Senkung der Kohlensäurekapazität um 15—20 Vol.-%.

Nach mehrtägiger kohlehydratfreier Ernährung fällt die Senkung der Kohlensäurespannung des Arterienblutes nach Muskelarbeit, wie Mettenleiter (440) zeigen konnte, abnorm tief aus und hält länger an als bei gewöhnlicher Kost. Daraus und aus dem Verlauf der Spannungskurve des Venenblutes kann geschlossen werden, daß Milchsäure und Kohlensäure im glykogenarmen Muskel vermehrt gebildet und verzögert ausgeschieden werden. Umgekehrt ließ sich die durch eine Marschleistung über 28 km herbeigeführte Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung hintanhalten, wenn während des Marsches reichlich Kohlehydrat, vorwiegend in Form von Zucker, zugeführt wurde. Nach lange anhaltender starker Muskelarbeit, die in größeren sportlichen Leistungen, vor allem in ausgedehnten Skitouren bestand, fand sich eine Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung im Ausmaß bis zu 4 mm, die ganz überraschend lange

anhielt. In mehreren Fällen war die Kohlensäurespannung erst nach Ablauf von 2—3 Tagen zur Norm zurückgekehrt. Die Säuren waren also nicht nur sehr reichlich gebildet, sondern auch sehr langsam wieder ausgeschieden worden.

2. Der Einfluß der Einatmung kohlensäurehaltiger Gasmischungen.

Bei Einatmung von Gasgemischen mit Kohlensäuregehalt wird die Ventilationsgröße erhöht. Diese Tatsache ist von Zuntz, Löwy und ihren Mitarbeitern zu einer Methode der Empfindlichkeitsprüfung des Atemzentrums ausgearbeitet worden, indem die Erhöhung der alveolaren Ventilation zu der Größe des Reizes, d. h. dem Kohlensäuregehalt der Einatmungsluft in Beziehung gebracht wird. Zahlreiche Untersuchungen sind mit dieser Methode durchgeführt worden. Ihre Deutung ist keinesfalls so einfach, wie gemeinhin angenommen wird. Zunächst kommt es bei der Beurteilung sehr weitgehend auf den Atemmechanismus an. Die Wirksamkeit der Überventilation bei Einatmung kohlensäurehaltiger Gemische würde richtiger an ihrem Einfluß auf die alveolare Kohlensäurespannung als an den geatmeten Gasvolumina gemessen. Jedenfalls kann man nicht die Ventilationsgröße schlechthin als Maßstab wählen, sondern die alveolare Ventilationsgröße, d. h. die von jedem Atemzug bewegte Luft nach Abzug der nur im schädlichen Raum hin- und herbewegten. Dieser Abzug ist kleiner, wenn langsam tief, als wenn rasch und oberflächlich geatmet wird. Im vorliegenden Zusammenhang interessiert weniger die Ventilationsgröße als solche, die als Maßstab für die Arbeit der Atembewegung gelten kann, sondern vielmehr der Chemismus, der die Erhöhung der Ventilationsgröße hervorruft. Die ersten entscheidenden Versuche stammen von Haldane und Priestley (170), die die Zusammensetzung der Alveolarluft bei Einatmung kohlensäurehaltiger Luftgemische untersuchten. Dabei ergab sich eine erstaunlich große Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen geringe Zunahme der alveolaren Kohlensäurespannung. Ein Anstieg des alveolaren Kohlensäureprozentgehaltes um 0,2—0,3% d. h. der Spannung um 1,5—2,2 mm genügte, um die Alveolarventilation um 100% über den Ruhewert zu steigern. Das Ausmaß dieser Steigerung ist bei verschiedenen Versuchspersonen nicht ganz gleich groß. Campbell, Douglas, Haldane und Hobson (67) fanden bei einer Wiederholung der Versuche als Durchschnitt einen Anstieg der alveolaren Kohlensäure um 0,315% für eine Verdoppelung der Alveolarventilation und individuelle Schwankungen zwischen 0,25% und 0,46%. Jedenfalls steigt bei Einatmung kohlensäurehaltiger Gemische die alveolare Kohlensäurespannung zwar deutlich, aber doch nur erstaunlich wenig an. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse von Haldane und Priestley:

Versuchsperson	CO_2% der eingeatmeten Luft	CO_2% der trockenen Alveolarluft	Relative Größe der Alveolarventilation
Haldane	0,03	5,71	100
	1,74	5,65	143
	3,98	6,03	277
	5,28	6,55	447
Priestley	0,03	6,31	100
	5,29	6,89	392
	6,66	7,67	622
	7,66	8,45	795

Mit etwas abweichender Technik wurden diese Ergebnisse von Lindhard (289) und Yamada (473) bestätigt. Hasselbalch und Lundsgaard (181) prüften in Kaninchenversuchen die Wirkung kohlensäurehaltiger Einatmungsluft auf die Wasserstoffzahl des Arterienblutes, das sie aus der Carotis direkt in die Gaselektrode entnahmen. Die Technik ist recht schwierig, weil jede Änderung der Atmung, der Temperatur und des Stoffwechsels der Versuchstiere vermieden werden muß. Schon die Fesselung des Tieres bewirkt eine allmählich zunehmende Säuerung des Blutes. Narkose darf nicht verwendet werden. Bei den Versuchen ergab sich ein viel beträchtlicherer Anstieg der alveolaren Kohlensäurespannung als beim Menschen unter der Wirkung des Kohlensäuregehaltes der Einatmungsluft. Die aktuelle Reaktion des Arterienblutes war stark nach der sauren Seite verschoben. Wieweit diese Verschiebung ausschließlich durch den Anstieg der Kohlensäurespannung erklärt werden kann, ist aus den Versuchen nicht eindeutig zu entscheiden. Manche Ergebnisse scheinen den Untersuchern eher für die Annahme zu sprechen, daß auch noch andere Säuren im Blute auftreten. Entscheidend sind die Versuche von Davies, J. B. S. Haldane und Kennaway (87) am Menschen. In einer Respirationskammer wurden zwei Stunden lang Gasgemische geatmet, die im einen Falle 5,22—5,59%, im andern 6,01—6,45% Kohlensäure enthielten. Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes war am Schluß dieser Versuche nicht merklich geändert, eine Reaktionsverschiebung also ausschließlich auf die erhöhte Kohlensäurespannung zu beziehen. Dementsprechend fand sich während des Versuchs ein Anstieg der Diurese auf etwa das Vierfache, eine stärkere Säureausscheidung und eine Verdoppelung der Ammoniakausscheidung im Harn.

3. Der Einfluß des Sauerstoffs. Die Bergkrankheit.

Wesentlich verwickelter als die Wirkung der Kohlensäure ist der Einfluß des Sauerstoffs auf die Atmungsregulation. Noch immer wird die Frage erörtert, ob Erhöhung des Sauerstoffgehaltes der Einatmungsluft eine Änderung der Tätigkeit des Atemzentrums herbeiführt. Haldane und Priestley (170) fanden, daß die alveolare Kohlensäurespannung dieselbe bleibt, wenn der Sauerstoffgehalt der Einatmungsluft zwischen 80 und 12—13% verändert wird, also zwischen fast reinem Sauerstoff und einem Gasgemisch, das erheblich sauerstoffärmer ist als atmosphärische Luft. Die Bindungsverhältnisse des Sauerstoffs im Blute (Abb. 1, S. 53) machen dies verständlich. Bei einem Sauerstoffdruck von 80 mm, wie er einem Gehalt der trockenen Alveolarluft von etwa 11% entspricht, wird das Blut schon zu 90% seiner maximalen Sauerstoffkapazität gesättigt. Weitere Erhöhung des Sauerstoffdrucks kann nur noch geringe Sauerstoffmengen in das Blut hineinpressen. Erst wenn der Sauerstoffdruck unter diesen Wert herabsinkt, nimmt der Sättigungsgrad des Blutes deutlich ab. Die Gewebe und das Atemzentrum werden also bei einem Sinken des Sauerstoffdruckes auf etwa 80 mm noch nichts von Sauerstoffmangel verspüren. Lindhard (289) und Yamada (473) haben den Feststellungen Haldanes und seiner Mitarbeiter widersprochen. Wohl sieht auch Lindhard in der Kohlensäure den spezifischen Reiz für das Atemzentrum, doch nimmt er an, daß die Empfindlichkeit des Zentrums gegen diesen Reiz von der Sauerstoffspannung bestimmt wird und daß außerdem noch eine Anzahl physikalisch-chemischer Faktoren von Einfluß sind. Lindhard und ebenso

Yamada fanden nämlich, daß die Steigerung der Ventilationsgröße durch kohlensäurehaltige Gasgemische nicht so erheblich ist, wenn neben der Kohlensäure Sauerstoff geatmet wird, als wenn nur atmosphärische Luft zugegen ist. Außerdem soll bei Atmung reinen Sauerstoffs die alveolare Kohlensäurespannung niedriger eingestellt werden. Die Frage wurde deshalb von Haldane und Douglas (102) und besonders eingehend von Campbell, Douglas, Haldane und Hobson (67) nachgeprüft. Dabei ergab sich eine vollkommene Bestätigung der ursprünglichen Angaben von Haldane und Priestley. Nur bei sehr hohen Sauerstoffdrucken ergibt sich nach Dautrebande und Haldane (86) ein leichter Einfluß auf die alveolare Kohlensäurespannung, die bei reiner Sauerstoffatmung um 1,5 mm, bei Atmung von Sauerstoff unter 2,08 Atmosphären Druck um 3,5 mm fällt. Dies erklärt sich aus einer Verlangsamung des Blutumlaufs im Gehirn durch Verengerung der Capillaren, die das Gehirn vor der Wirkung zu hohen Sauerstoffdrucks schützt. Infolgedessen steigt der Kohlensäuredruck im Atemzentrum über den des Arterienblutes. Letzterer wird etwas gesenkt, um den Druck im Atemzentrum auf dem Normalwert zu halten. Lindhards und Yamadas abweichende Befunde erklären sich durch zwei Fehlerquellen ihrer Versuchstechnik. Beide Forscher arbeiteten mit der Ventilmethode, die keine reine Alveolarluft gewinnt, da der schädliche Raum bei den normalen Atemzügen der Versuchsperson nicht zuverlässig ausgewaschen wird, zumal er durch die Maske und den Raum bis zu den Ventilen sehr stark vergrößert wird. Dann aber ergab sich außerdem, daß das Atemzentrum einige Zeit braucht, um sich auf das neue Gleichgewicht einzustellen, wenn plötzlich der Einatmungsluft größere Kohlensäuremengen zugesetzt werden. Die Analyse der Alveolarluft darf deshalb erst etwa 10 Minuten nach Änderung des gesamten Gasgemisches vorgenomen werden. In den ersten Minuten schwingt die alveolare Kohlensäurespannung hin und her. Das Atemzentrum hinkt mit seiner Einstellung auf die neue Gleichgewichtslage nach, so daß erstaunlich große Mengen von Kohlensäure im Gewebe gestaut werden, und zwar noch 18 Minuten nach Beginn des Versuchs ist diese Stauung in Respirationsversuchen nachweisbar. Dementsprechend dauert es auch eine merkliche Zeit, bis das Atemzentrum mit der neuen Kohlensäurespannung gesättigt ist. Nur wenn diese Fehlerquellen bei der Anstellung von Kohlensäurereizversuchen berücksichtigt werden, erhält man eindeutige Ergebnisse. Dann stellt sich aber auch heraus, daß Erhöhung der Sauerstoffspannung ohne Einfluß auf die Empfindlichkeit des Atemzentrums ist.

Daß Sauerstoffmangel vertiefte Atmung hervorruft, war schon den alten Physiologen bekannt. Da das bloße Fehlen einer Substanz nicht wohl als positiver Reiz wirken kann, stellte Pflüger die Theorie auf, daß während des Stoffwechsels unvollständig oxydierte Produkte gebildet werden, die dann als Atemreiz wirken. Auf hohen Bergen treten Störungen auf, die sich in Schweratmigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, geistigen Störungen äußern und die man als Bergkrankheit bezeichnet. Auch sie werden auf den Sauerstoffmangel infolge der starken Verdünnung der Luft zurückgeführt. Die Frage, ob tatsächlich der Sauerstoffmangel für diese Erscheinungen verantwortlich ist, und auf welche Weise eine Akklimatisation an den Aufenthalt in großen Höhen stattfindet, besitzt großes praktisches Interesse. Im akuten Versuch haben Boycott und Haldane (57) an sich selbst die Wirkung

herabgesetzten atmosphärischen Druckes auf den Atemmechanismus durch Aufenthalt in einer pneumatischen Kammer geprüft (Abb. 12). Dabei fanden sie, daß die alveolare Kohlensäurespannung konstant blieb, bis der Luftdruck in der Kammer auf ungefähr 550 mm Hg und der Sauerstoffdruck der Alveolarluft auf etwa 62 mm gefallen war. Bei weiterer Luftdruckverminderung fiel sowohl der Sauerstoff- als namentlich der Kohlensäuredruck der Alveolarluft immer rascher, was das Einsetzen einer starken Hyperpnoe anzeigte. Diese Hyperpnoe wird durch den niederen Sauerstoffdruck hervorgerufen, denn wenn man vor Beginn des Versuchs der Kammerluft Sauerstoff zusetzt und so das Sinken des Sauerstoffdruckes unter den kritischen Wert verhütet, so bleibt die alveolare Kohlensäurespannung auch noch bei viel niedrigerem Barometerdrucke konstant. In Art und Umfang der Reaktion des Atemzentrums auf den Sauerstoffmangel bestehen deutliche individuelle Unterschiede. Bei einem Barometerdruck von 550 mm fängt die alveolare Kohlensäurespannung nur bei Haldane zu sinken an, bei Boycott ist sie noch ungeändert und bei 356 mm ist die Kohlensäurespannung bei Haldane tiefer gesunken als bei Boycott. Letzterer litt deshalb auch vielmehr unter dem Sauerstoffmangel als Haldane.

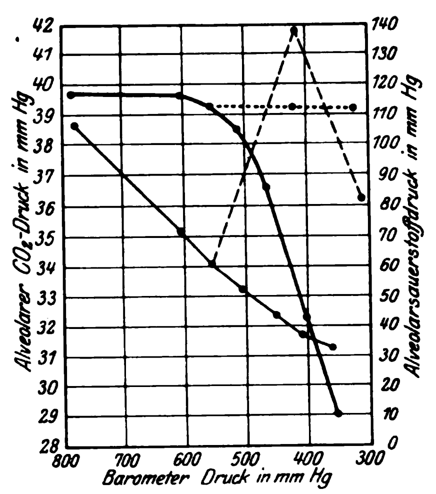


Abb. 12. Wirkung des verminderten barometrischen Drucks auf den Alveolardruck. Nach Haldane und Poulton. Die dicken Linien zeigen den alveolaren CO_2-Druck, die dünnen Linien den alveolaren O_2-Druck. Die punktierten Linien beziehen sich auf den Versuch, bei welchem der Luft Sauerstoff zugesetzt wurde.

Dauert der Aufenthalt unter niederem Barometerdruck längere Zeit, so fällt die alveolare Kohlensäurespannung immer weiter ab und erreicht bei gegebenem Barometerdruck einen viel tieferen Wert als im kurzdauernden Versuche. Auch beginnt der Abfall der Kohlensäurespannung schon bei viel höherem Barometerstande. Nach Rückkehr zu normalem Atmosphärendruck vergeht erhebliche Zeit, ehe die Kohlensäurespannung wieder zur Norm zurückkehrt. Nach kurzdauernden Versuchen dauert es etwa eine Stunde, nach 24stündigem Aufenthalt in der pneumatischen Kammer bei 540 mm Barometerdruck vergingen nach Beendigung des Versuches 21 Stunden, ehe der alveolare Kohlensäuredruck überhaupt anzusteigen begann, und erst nach zwei Tagen war der Ausgangswert annähernd wieder erreicht. In der pneumatischen Kammer war bei diesem Versuch die Kohlensäurespannung von dem Normalwert von 36 mm sofort um 1—1,5 mm, nach zwei Stunden um 5 mm und nach 20 Stunden um 7 mm gefallen. Diese langsame Entwicklung und Beseitigung der Folgen niedrigen Barometerdruckes auf die Atmungsregulation beweist, daß die Erscheinung nicht die unmittelbare Folge des Sauerstoffmangels sein kann, sondern durch die Entwicklung abnormer Stoffwechselvorgänge zu erklären ist. Anknüpfend an Pflügers Hypothese und mit Rücksicht auf die nachgewiesene Entwicklung von Milchsäure bei der Muskelarbeit nahm man an, daß auch bei

Sauerstoffmangel Milchsäure oder ähnliche saure unvollständige Oxydationsprodukte sich entwickeln und die Atmungsregulation beeinflussen [Haldane und Poulton (172)]. Diese Annahme, daß sich im Blute unter Sauerstoffmangel zunehmende Mengen von Milchsäure anhäufen, die einen Teil des Kohlensäurereizes auf das Atemzentrum ersetzen, läßt sich jedoch auf Grund objektiver Untersuchungen nicht halten. Barcroft und seine Mitarbeiter (21, 22) stellten nämlich fest, daß auf hohen Bergen im Urin keine vermehrten Milchsäuremengen auftreten, und daß auch im Blut keine Vermehrung der Michsäure nachweisbar ist, wie das die Theorie verlangt. Sie sehen sich deshalb vor der Alternative, anzunehmen, daß durch den Saurestoffmangel im Gewebe Säuren gebildet werden, die nicht prompt durch die Niere ausgeschieden werden. Oder veranlaßt der Sauerstoffmangel die Niere zur Produktion eines alkalischeren Urins, so daß dem Blut Alkali entzogen und das Gleichgewicht durch Entzug der Basen nach der sauren Seite verschoben wird.

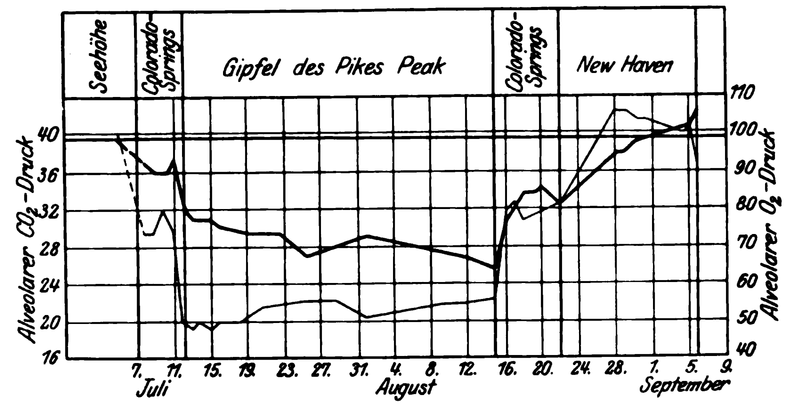


Abb. 13. Alveolarer CO_2-Druck (dicke Linie) und O_2-Druck (dünne Linie) von C. G. D. unter dem Einfluß des Barometerdruckes. Oxford-Höhe 61 m, Barometer 760. Colorado Springs Höhe 1830 m, Barometer 617. Pikes Peak Höhe 4300 m, Barometer 459. New Haven Meeresniveau, Barometer 765. Die durchgezogenen Linien stellen die normalen Werte des Alveolargasdruckes in Oxford dar. Nach Douglas, Haldane, Henderson und Schneider.

Die Wirkung langdauernden Sauerstoffmangels wird am besten auf hohen Bergen untersucht. Dabei ist zu beachten, daß jede Muskelarbeit eine Komplikation der Versuchsbedingungen bedeutet und daß deshalb die Höhe, wenn irgend möglich, durch eine Bergbahn erreicht werden sollte. Außerdem sind aber auch Besonnung und andere atmosphärische Einflüsse von Bedeutung für den Ausfall des Versuches. Die klassischen Stätten der Bergforschung sind der Monte Rosa, der Peak von Teneriffa und Pikes Peak in Colorado. Letzterer, 4300 m hoch, bietet ideale Versuchsbedingungen, da eine Zahnradbahn bis zum Gipfel führt, der im Sommer schneefrei ist und ein massives steinernes Gipfelhaus besitzt. Die Untersuchungen von Douglas, Haldane, Henderson und Schneider (101) auf diesem Berge 1911 brachten denn auch besonders wertvolles Material bei. Der Aufenthalt auf dem Berge dauerte vom 12. Juli bis 16. August. Ihm ging eine fünftägige Beobachtungszeit in Colorado Springs, 1829 m hoch, voraus (Abb. 13). Beim Übergang von Meereshöhe nach Colorado

Springs mit einem Fall des Barometerdrucks von etwa 145 mm sank die alveolare Kohlensäurespannung im Durchschnitt ungefähr 4 mm. Auf dem Pikes Peak, bei einem weiteren Fall des Barometers um 160 mm, sank die Kohlensäurespannung um weitere 10 mm ab, wobei es etwa 14 Tage dauerte, bis die tiefste Einstellung erreicht war. Von da ab blieb der Wert ungefähr konstant oder fiel nur noch sehr langsam weiter. Bei der Rückkehr nach Colorado Springs und dann an die Meeresküste dauerte es etwa ebenso lange, bis der ursprüngliche Wert wieder erreicht war. Parallel mit dem Fall der alveolaren Kohlensäurespannung hob sich natürlich die Sauerstoffspannung, im ganzen um etwa 16 mm, so daß der alveolare Sauerstoffdruck auf dem Berge schließlich 52 mm statt 35,8 mm betrug (Abb. 13). Ganz entsprechend hatte schon Ward (465) seine alveolare Kohlensäurespannung in London zu 37,7 mm, in Zermatt zu 34,2 mm bestimmt. Bei der Ankunft auf der Capanna Margherita am Monte Rosa betrug sie 30,6 und später 28,5 mm. Aber die sehr langsame Entwicklung der Erscheinung war doch erst durch die Beobachtungen auf Pikes Peak deutlich geworden. Daher kommt es, daß Personen, die sich dauernd an hochgelegenen Orten aufhalten, regelmäßig eine um so niedrigere alveolare Kohlensäurespannung aufweisen, je höher die Lage ihres Wohnortes ist. Miß Fitzgerald (120) hat im Zusammenhang mit der Pikes-Peak-Expedition zahlreiche Alveolarluftanalysen bei Bewohnern hochgelegener Plätze ausgeführt und festgestellt, daß auf 100 mm Fall des Barometerdruckes die alveolare Kohlensäurespannung um rund 4,2 mm sinkt. Dieser Wert stimmt überein mit den Beobachtungen, die von anderer Seite am Monte Rosa gemacht wurden und mit den von Barcroft für den Peak von Teneriffa mitgeteilten Zahlen (22). Der Wert wurde dann auch von Hasselbalch und Lindhard (186) bestätigt. Im einzelnen gibt Fitzgerald folgende Tabelle:

Ort	Höhe in Metern	Mittlerer Barometerstand	Alveolarer CO_2-Druck	Hämoglobin %
Denver	1554	625	36,0	115
Colorado Springs	1829	615	33,85	109
Ridgway	2131	590	33,14	118
Ouray	2371	573	30,65	118,8
Telluride	2704	550	30,05	118,5
Camp Bird Mill	2896	533	29,90	122,6
Portland Mine	3075	519	29,47	124,4
Portland Mill	3139	515	30,21	120,8
Altman	3270	508	30,06	—
Camp Bird Mine	3444	502	28,00	126,5
Lewis Mine	3810	480	26,50	123,2
Pikes Peak	4300	458	27,00	130,8
Oxford	—	748	39,2	100

Die auch in dieser Tabelle hervortretende Zunahme des prozentualen Hämoglobingehaltes mit steigender Höhe ist schon lange bekannt und Gegenstand eingehender Untersuchungen von den verschiedensten Seiten gewesen. Da die Frage zu unserem Thema nur in sehr loser Beziehung steht, begnügen wir uns hier mit diesem Hinweis.

Die Frage, durch welchen Vorgang die Regulation der Atmung und Blutzusammensetzung eingeleitet wird, die eine Akklimatisation an große Höhen ermöglicht, kann durch die Betrachtung der Ventilationsgröße und der Zusammensetzung der Alveolarluft allein nicht geklärt werden. Alle neueren Untersucher kommen zu der Überzeugung, daß die Regulation des Säure-Basengleichgewichtes im Körper dabei eine wesentliche Rolle spielt. Die Ammoniakbildung und die Tätigkeit der Niere waren deshalb in erster Linie zu beachten. Hasselbalch und Lindhard (187) stellten in einem Versuche, bei dem eine Versuchsperson 26 Tage in einer pneumatischen Kammer blieb, davon 14 Tage bei 455 mm Atmosphärendruck, fest, daß die Akklimatisation sehr allmählich erfolgte, genau wie das auf Bergen gefunden war. Die Beachtung der Urinverhältnisse ergab eine bemerkenswerte Abnahme der Ammoniakausscheidung im Urin, während der Gehalt des Harns an Aminosäuren konstant blieb. Mehrproduktion von Ammoniak zur Neutralisation abnormer saurer Stoffwechselprodukte findet also nicht statt. Die Verfasser rechnen mit der Möglichkeit einer Unterproduktion von Ammoniak. Die Frage, ob die Kompensation durch Mehrbildung saurer Stoffwechselprodukte oder durch Mehrausscheidung von Basen durch die Niere zustande kommt, läßt sich aber durch diese Beobachtungen der Harnverhältnisse nicht beantworten.

Entscheidende Ergebnisse brachten die Blutuntersuchungen von Barcroft und seinen Mitarbeitern auf der Teneriffaexpedition 1910 (20). Entsprechend der überwiegenden Bedeutung des Sauerstoffs für die Erklärung der Bergkrankheit war die Aufmerksamkeit in erster Linie auf die Sauerstoffbindungsverhältnisse gerichtet. Die Sauerstoffdissoziationskurve der Teilnehmer war für die Verhältnisse ihres gewöhnlichen Aufenthaltsortes genau bekannt. Alle Kurven fielen, bei der ihrer alveolaren entsprechenden Kohlensäurespannung bestimmt, in jenen schmalen Bezirk, den Barcroft als mesektisch bezeichnet (S. 53). Am Peak von Teneriffa entnommen, fielen alle Kurven, wenn sie bei derselben Kohlensäurespannung bestimmt wurden, weit außerhalb des Normalbezirkes, das Blut war meionektisch, es band bei demselben Sauerstoffdruck weniger Sauerstoff. Indessen war aber die Kohlensäurespannung der Alveolarluft ebenfalls gesunken und bei der für die betreffende Höhenlage charakteristischen Kohlensäurespannung bestimmt, fiel die Sauerstoffdissoziationskurve so vollkommen mit der an der Meeresküste bei der dort herrschenden alveolaren Kohlensäurespannung bestimmten zusammen, daß beide Kurven nicht zu unterscheiden waren. Daraus mußte geschlossen werden, daß die Reaktion des Blutes unter Berücksichtigung der Kohlensäurespannung konstant geblieben war (Peters-Barcroft-Gleichung, S. 61). Mit dem Emporsteigen wird demnach die Kohlensäure im Körper durch eine andere Substanz teilweise ersetzt, die den gleichen Einfluß auf die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff besitzt. Nach allem, was darüber bekannt war, ist dies eine nichtflüchtige Säure. Damit war mit Sicherheit bewiesen, daß sich die Zusammensetzung des Blutes in dem erwarteten Sinne geändert hatte. Diese durch das Verhalten der Sauerstoffdissoziationskurve nachgewiesene Verschiebung des Gleichgewichts zwischen fixen Säuren und Basen im Blute unter Sauerstoffmangel tritt schon ziemlich rasch ein. Barcroft und Orbeli (20) ließen Katzen aus einer Atmosphäre atmen, deren Sauerstoffgehalt sie verbrauchten. Schon nach 15 Minuten war die Sauerstoffdissoziationskurve sehr stark verschoben und nach 21 Minuten

hatte diese Verschiebung weitere Fortschritte gemacht. Besonders stark war die Verschiebung, wenn durch teilweisen Verschluß der Trachea die Atmung behindert wurde. Die Veränderung der Blutbeschaffenheit, die durch das Verhalten der Sauerstoffdissoziationskurve angezeigt wird, und die Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung sind in jeder Höhenlage so nahezu im Gleichgewicht, daß die Blutreaktion praktisch konstant ist und die Dissoziationskurve dementsprechend mesektisch verläuft. Nur durch eine statistische Behandlung des ganzen vorliegenden Beobachtungsmateriales läßt es sich wahrscheinlich machen, daß eine ganz unbedeutende Verschiebung im Sinne einer Meionexie stattfindet, so gering, daß die Dissoziationskonstante K um etwa 7 % fällt. Diese analytisch kaum faßbare Änderung der Reaktion würde ausreichen, dem Atemzentrum den leichten Extrareiz zu geben, der für die beobachtete vermehrte Ventilation verantwortlich ist.

Die später erst in Angriff genommene Untersuchung der Kohlensäurebindungsverhältnisse des Blutes hat diesen Überlegungen Recht gegeben. Haggard und Henderson (161) ließen Hunde Luft aus einem Spirometer atmen, indem sie für Absorption der Kohlensäure durch Lauge sorgten. Die Versuchsanordnung war also dieselbe wie bei den Versuchen von Barcroft und Orbeli an Katzen. Ein Versuch wurde so lange fortgesetzt, bis nach etwa acht Stunden der Tod des Tieres an Sauerstoffmangel eintrat. Die beiden anderen Versuche wurden unterbrochen, als der Sauerstoffdruck der Atmungsluft auf etwa 30 mm gesunken war. Die Respirationsgröße stieg dabei schließlich auf nahezu das Vierfache des Ausgangswertes. Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes sank immer mehr ab; während das Blut zu Beginn des Versuches bei 40 mm Kohlensäurespannung 44 Vol.-% gebunden hatte, faßte es unmittelbar vor dem Tode nur noch 23 Vol.-%. Auch in diesen Versuchen entwickelte sich also sehr rasch eine ungemein hochgradige Blutveränderung. Der Kohlensäuregehalt des Arterienblutes sank, da infolge der Überventilation auch die Kohlensäurespannung stark erniedrigt wurde, schließlich von 44 bis auf 14 Vol.-% ab. Fraser, Lang und Macleod (125) haben an de erebrierten Katzen analoge Versuche angestellt. Sie konnten als Folge der Anoxämie nur einmal eine Abnahme des Kohlensäuregehaltes im Arterienblute finden. Dieses negative Ergebnis rührt zweifellos davon her, daß decerebrierte Katzen für solche Atmungsversuche kein sehr geeignetes Präparat sind. Die letzte Entscheidung konnten nur Versuche am Menschen bringen. Die hierauf bezügliche Arbeit von Haldane, Kellas und Kennaway (173) ist uns im Original nicht zugänglich. Der direkte Einfluß des Aufenthaltes auf einem Berge ist, soweit mir bekannt, nur einmal an E. S. geprüft worden, worüber Straub, Gollwitzer-Meier und Schlagintweit (450) berichten. E. S. hatte in München seine alveolare Kohlensäurepsannung und die Kohlensäurebindungskurve seines Blutes bestimmt und hielt sich dann vier Tage lang auf dem Wendelstein in 1740—1838 m Höhe auf. Die alveolare Kohlensäurespannung verhielt sich dabei den Erwartungen entsprechend. Am Tage der Ankunft mit der Zahnradbahn, nach einem Spaziergang zum Gipfel und am Abend war die Spannung noch nicht gesunken. Am nächsten Morgen beim Erwachen war sie 4 mm niedriger und hielt sich von da ab auf dieser Höhe. Das Ausmaß dieser Senkung entsprach dem von andern Versuchern anderwärts gefundenen. Unmittelbar vor der Abfahrt vom Berge wurde nochmals Blut entnommen. Die an dieser

Blutprobe bestimmte Kohlensäurebindungskurve liegt 6—7 Vol.-% tiefer als vor Antritt der Bergfahrt. Vier und acht Tage nach der Rückkehr vom Berge war die Lage der Bindungskurve noch kaum angestiegen. Am 19. Tage dagegen war die Bindungskurve wieder deutlich, um etwa 3 Vol.-% höher gelegen und am 23. Tage hatte sie ihre alte Lage vollkommen wieder erreicht.

Daß durch Aufenthalt auf hohen Bergen und durch Sauerstoffmangel eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute eintritt und die Alkalireserve des Blutes abnimmt, ist durch diese Versuche einwandfrei festgestellt. Diese Erscheinung, die sich genau ebenso durch Injektion von Säuren in die Blutbahn hervorrufen läßt, wurde natürlich zunächst ebenso erklärt. Wir haben schon oben die Befunde kennen gelernt, die es verbieten, Milchsäure als die hierfür verantwortliche Säure anzusprechen. Dementsprechend wurde von Barcroft der Gedanke ausgesprochen, daß primär die Niere vermehrte Alkalimengen ausscheide und daß sich dadurch die Verminderung der Alkalireserve erkläre. Doch gibt er zu, damit auf ganz hypothetischem Boden zu stehen. Haggard und Henderson (161) haben dann ganz entschieden bestritten, daß die Blutveränderung überhaupt das Primäre sei. Sie nehmen vielmehr an, daß unter der Einwirkung des niedrigen Sauerstoffdruckes primär eine Veränderung der Tätigkeit des Atemzentrums auftrete, die zu übermäßiger Ventilation mit Senkung der Kohlensäurespannung und Erhöhung der Sauerstoffspannung der Alveolarluft führe. Über den Grund dieser gesteigerten Tätigkeit können sie keine Aussagen machen, weshalb sie ihn als respiratorisches X bezeichnen. Dieses X ist nach ihren Feststellungen keine fixe Säure. Es hat nicht die Tendenz, die Wasserstoffionen des Blutes zu vermehren, sondern vielmehr durch Überventilation zu vermindern. Es wirkt in großen Mengen sehr ähnlich wie Äthyläther im Exzitationsstadium und führt zu ähnlichen Zuständen wie Alkoholvergiftung. Es kann sich um eine bestimmte Substanz oder bestimmte Substanzen handeln oder einfach um eine Veränderung im Zustande des Blutes.

Der Angabe, daß dieses respiratiorische X auch für die Überventilation bei Muskeltätigkeit verantwortlich zu machen sei, muß entschieden widersprochen werden. Bei der Muskeltätigkeit wird zweifellos Milchsäure gebildet, die sich in den der Veränderung der Kohlensäurebindungskurve entsprechenden Mengen tatsächlich auch im Blute nachweisen läßt. Wenn Haggard und Henderson zeigen, daß viel größere Mengen von Milchsäure als von einer starken Mineralsäure einem Tier intravenös injiziert werden müssen, um es zu töten, so erklärt sich dies viel einfacher aus der Eigenschaft der organischen Säure, rasch zu Kohlensäure oxydiert und durch die Lungen ausgeschieden werden zu können, während Mineralsäuren viel mühsamer und langsamer durch die Nieren den Körper verlassen und auf ihrem Wege große Alkalimengen mitnehmen. Daß bei Alkaliinjektionen im Tierkörper Milchsäure zur Neutralisation verwendet wird, der Verbrennung entgeht und den Körper mit dem überschüssigen Alkali im Urin verläßt, ist ebenfalls kein Grund zu der Behauptung, daß durch Milchsäure überhaupt keine Acidose des Blutes erzeugt werden könne. Wenn wir also bezüglich der Überventilation bei Muskelarbeit durchaus an der früheren Annahme festhalten und die durch Milchsäure hervorgerufene Veränderung im Säure Basen-Gleichgewicht als den primären Vorgang ansehen, so stimmen wir doch darin mit Henderson überein, daß bei Sauerstoffmangel die Verhältnisse

anders liegen. Haggard und Henderson haben, um diese Auffassung zu beweisen, bei ihren Versuchen an Hunden gleichzeitig auch die Lage des Arterienpunktes bestimmt und gefunden, daß er unter der Wirkung teilweiser Asphyxie nicht nach der sauren Seite verschoben wird, wie das bei einer primären Blutveränderung infolge von Eindringen pathologischer Säuren der Fall sein müßte. Vielmehr wird durch Überventilation mehr Kohlensäure aus dem Blute entfernt als der Senkung der Kohlensäurebindungskurve entspricht. Dadurch verschiebt sich die aktuelle Blutreaktion nach der alkalischen Seite. Zu denselben Feststellungen kamen ungefähr gleichzeitig in ihren am Menschen ausgeführten Untersuchungen Haldane, Kellas und Kennaway (173). Die Tatsache als solche ist nicht neu. Schon Winterstein (470) hatte ähnliche Versuche an unnarkotisierten Kaninchen ausgeführt und festgestellt, daß sich die direkt mit der Gaskette gemessene aktuelle Reaktion des Arterienblutes nach der alkalischen Seite verschiebt. Die von Haggard und Henderson gefundenen Abweichungen von der ursprünglichen Blutreaktion sind freilich gering und könnten fast völlig verschwinden, wenn man die Fehlerbreite der Methode in Betracht zieht. Doch gehen alle Abweichungen in derselben Richtung. Nur in der unmittelbar vor dem Tode des Versuchstieres entnommenen Blutprobe, wo die Lage des Arterienpunktes durch Extrapolation bestimmt ist, glauben wir den Verlauf der Bindungskurve anders ziehen zu müssen, so daß der Arterienpunkt tatsächlich nach der sauren Seite verschoben ist, was auf Versagen der kompensatorischen Tätigkeit des Atemzentrums unmittelbar vor dem Tode hinweist, ganz analog den sonstigen Beobachtungen bei Säurevergiftung. Aber dies tut den grundsätzlichen Überlegungen von Haggard und Henderson keinen Eintrag. Nun hatte freilich Barcroft aus seinen Sauerstoffdissoziationskurven die Vermutung abgeleitet, daß die Blutreaktion auf dem Berge tatsächlich etwas nach der sauren Seite verschoben sei. Und auch bei E. S. war die Blutreaktion in München zu $p_H = 7{,}37$, auf dem Wendelstein ein wenig saurer, zu $p_H = 7{,}34$ bestimmt worden. Die tatsächlich auf Bergen bestimmten Werte an Menschen fallen also anders aus als bei den akuten Tierversuchen von Haggard und Henderson und am Menschen von Haldane, Kellas und Kennaway. Hasselbalch und Lindhard (180) haben in der pneumatischen Kammer bei niedrigem Atmosphärendruck die Blutreaktion bei alveolarer Kohlensäurespannung in zwei Fällen direkt bestimmt und ebenfalls eine ganz leichte Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite gefunden, von $p_H = 7{,}51$ auf 7,49 und von 7,50 auf 7,48. Allein die Bestimmungen sind wenig zahlreich und die Abweichungen zu gering, als daß sie beweisend sein könnten. Sind sie tatsächlich vorhanden, so können sie die Überventilation erklären. Aber auch dann ist es möglich, daß dieser der Überventilation entsprechende etwas zu saure Wert der Blutreaktion erst mit erreichter Kompensation auftritt. Waren doch die auf Bergen vorgenommenen Analysen offenbar durchweg nach längerem Aufenthalt ausgeführt. Für die Entstehungsweise des Zustandes würde demnach nichts bewiesen sein, auch wenn die Reaktion schließlich leicht nach der sauren Seite verschoben ist. Die Wahrscheinlichkeit spricht vielmehr dafür, daß im Beginn, vor Erreichung des Endzustandes, die Reaktion nach der basischen Seite verschoben ist. Dann muß man allerdings, wie dies Haggard und Henderson ebenso wie Haldane, Kellas und Kennaway tun, annehmen, daß primär das Atemzentrum übermäßig tätig ist und durch Überventilation

die Blutreaktion nach der alkalischen Seite verschiebt. Die vermehrte Alkaliausscheidung durch die Niere, an die Barcroft denkt, wäre dann der sekundäre Vorgang, indem die Niere kompensatorisch das richtige Säure Basen-Gleichgewicht des Blutes einstellen würde, was wir als normale Aufgabe der Niere unter allen Umständen ansehen.

Was aber ist dann das geheimnisvolle respiratorische X von Haggard und Henderson? Ein Sinken der Reizschwelle des Atemzentrums für den normalen Kohlensäurereiz scheint im ersten Augenblick die einfachste Erklärung, indem die Kohlensäurespannung der Alveolarluft gesenkt, die Sauerstoffspannung erhöht würde. Allein, wie Douglas, Haldane, Henderson und Schneider (101) ausführen, ohne gleichzeitige Blutveränderung würde ein solcher Vorgang die Sauerstoffversorgung der Gewebe vermindern, statt sie zu erhöhen. Sobald nämlich durch Senkung der Kohlensäurespannung die Blutreaktion nach der alkalischen Seite verschoben wird, ändert sich die Sauerstoffdissoziationskurve so, daß bei derselben Sauerstoffsättigung der Sauerstoff unter niedrigerem Drucke steht, also den Geweben unter ungünstigeren Bedingungen angeboten wird. Der Vorteil in den Lungen wäre gering, der Nachteil im Gewebe sehr groß. Ohne die sekundäre Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes, die trotz der verminderten Kohlensäurespannung die Blutreaktion und damit die Sauerstoffdissoziationskurve wieder auf den alten Wert zurückbringt, ist also der ganze Vorgang undenkbar. Dementsprechend kann offenbar das respiratorische X nur einen sehr kleinen Reizzuwachs im Atemzentrum hervorrufen, die Blutreaktion höchstens um unbedeutende Werte nach der alkalischen Seite verschoben werden. Die Vermehrung der Atmung ist also, um in der Ausdrucksweise von Winterstein zu sprechen, keine primär durch die Beschaffenheit des Blutes hervorgerufene hämatogene, sondern ihr Angriffspunkt ist das Atemzentrum, weshalb sie als zentrogene zu bezeichnen ist. Eben dadurch unterscheidet sich ja die zentrogene Überventilation von der hämatogenen, daß bei ersterer sich die Blutreaktion zunächst ein wenig nach der basischen, bei letzterer nach der sauren Seite verschiebt. Damit ergibt sich dann sofort die richtige, schon von Winterstein (472) gegebene Deutung der Erscheinung. Das Atemzentrum ist gegen Sauerstoffmangel empfindlicher als andere Gewebe. Das ist selbstverständlich, denn es ist ja seine Aufgabe, auf Änderungen der Blutgase besonders stark zu reagieren und im übrigen ist die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel eine Eigenschaft, die das Atemzentrum mit allen Geweben des Nervensystems teilt. In der das Atemzentrum umspülenden Gewebsflüssigkeit entstehen darum rascher in höherer Konzentration unvollständige Oxydationsprodukte sauren Charakters, die die Reaktion an dieser Stelle nach der sauren Seite verschieben und die Atmung steigern. Diese lokale Säurebildung im Zentralnervensystem unter Sauerstoffmangel bei erhaltener Reizbarkeit hat Winterstein am Zentralnervensystem des Frosches direkt nachgewiesen (470). Im Blute kommt diese Bildung saurer intermediärer Produkte noch nicht im selben Maße zum Ausdruck, weil die andern Gewebe gegen Sauerstoffmangel weniger empfindlich sind. Die fixen Säuren sind also nicht im Blute, sondern nur in der Umgebung des Atemzentrums nachweisbar. Darum setzt Überventilation und leichte Verschiebung der Blutreaktion nach der basischen Seite ein. Diese Darstellung Wintersteins muß nun folgendermaßen ergänzt werden: Sekundär wandert Alkali ins Gewebe und vor allem durch die Nieren ab oder es

wird Säure von der Niere eingespart und vom Gewebe geliefert, und im Beharrungszustande ist bei voll erreichter Kompensation die Blutreaktion selbst etwas nach der sauren Seite verschoben. Durch diese Reaktionsverschiebung wird nun die erforderliche Überventilation im Gang gehalten, die den Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen in die Höhe treibt und den Sauerstoffmangel beseitigt, auch in der Umgebung des Atemzentrums. Der Extrareiz fällt weg, aus der zentrogenen Hyperpnoe ist jetzt eine hämatogene geworden, das Säure-Basen-Gleichgewicht im Blute ist kompensatorisch schließlich so eingestellt, daß eine Hyperventilation und Erniedrigung der Kohlensäurespannung bestehen bleibt, ohne daß noch ein Sauerstoffmangel im Gehirn bestünde. Nach Aufhören des Sauerstoffmangels kann der so fixierte Zustand nunmehr rein hämatogener Hyperpnoe dann natürlich auch nicht mehr prompt rückgängig werden. Es vergehen Wochen, ehe die alte Blutbeschaffenheit wieder vollkommen hergestellt ist.

Der Vorgang der Akkommodation an den Aufenthalt in großen Höhen scheint durch diese Feststellungen in seinem Zustandekommen aufgeklärt. Aus ihnen ergibt sich ein Gesetz, das Henderson (223) folgendermaßen formuliert: Im physiologischen Gleichgewicht ändert sich bei jedem Barometerdruck, d. h. bei Akklimatisation an jede Höhe, die Kohlensäurespannung und die Alkalireserve direkt proportional zu dem alveolaren Sauerstoffdruck, während die alveolare Ventilation umgekehrt proportional dazu verläuft. Der Weg, auf dem diese Anpassung zustande kommt, ist durch Aufklärung der Natur des respiratorischen X von Henderson erklärt. Die Akklimatisation ist um so vollkommener, je mehr aus der ursprünglich zentrogenen Überventilation infolge örtlichen Sauerstoffmangels, eine hämatogene geworden ist. Offenbar wird dieser Vorgang beschleunigt, wenn von vorneherein für das Auftreten eines hämatogenen Faktors beim Übergang zu niedrigem Barometerdruck gesorgt wird. Barcroft war es aufgefallen, daß er sich auf dem Peak von Teneriffa schwerer akklimatisieren konnte als auf dem Monte Rosa, und er erklärt dies damit, daß er auf ersteren mit einem Maultier hinaufgeritten, auf letzteren zu Fuß hinaufgestiegen war. Durch die Muskelanstrengung des Emporklimmens hatte sich Milchsäure gebildet, was zu hämatogener Überventilation führte. Dem ist hinzuzufügen, daß die gebildete Milchsäure der Niere die Ausscheidung fixer Basen sehr erleichtern mußte, da die Milchsäure, soweit sie den Körper durch den Urin verläßt, als starke Säure pro Mol ein Mol fixer Basen mitnehmen muß. Wir verstehen nun auch, warum auf hohen Bergen die Ammoniakausscheidung im Urin zurückgeht. Die Niere hat ja ohnehin einen Überschuß an fixem Alkali auszuscheiden, solange die Blutreaktion nach der basischen Seite verschoben ist. Ammoniak zur Neutralisation heranzuziehen, liegt also nicht die mindeste Veranlassung vor. Verschiedene Personen akklimatisieren sich unter sonst gleichen Bedingungen verschieden leicht. Offenbar hängt dies von der wechselnden Geschwindigkeit ab, mit der die Überführung in hämatogene Überventilation gelingt. Außerdem spielt aber, wie Barcroft hervorhebt, die Sauerstoffbindungskurve eine entscheidende Rolle. Die Blutreaktion und damit auch die Dissoziationskonstante des Oxyhämoglobins (K in Hills Gleichung, S. 54) sind ja nicht absolut konstant. Dem Gewebe wird der Sauerstoff unter um so günstigeren Bedingungen angeboten, je kleiner K ist, je näher also die Kurve dem Rande der Meionexie verläuft. Denn dann wird dem Gewebe der

Sauerstoff auch bei geringem Gehalte noch unter hohem Druck angeboten. So fand denn auch Barcroft bei zwei Himalaya-Besteigern den niedrigsten Wert von K unter allen Blutproben, die er zu untersuchen Gelegenheit hatte. Unter allen Personen, die dieselbe Dissoziationskonstante K in ihrem Blute einstellen, ist nun wieder der im Hochgebirge im Vorteil, der dieses K mit möglichst viel fixen Säuren und möglichst niedriger Kohlensäurespannung erreicht, denn er hat infolge der Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung die Möglichkeit, die alveolare Sauerstoffspannung möglichst hoch zu treiben und sein Blut in den Lungen vollkommener mit Sauerstoff zu sättigen. Der Nachteil der Meionexie, der darin besteht, daß das Blut in den Lungen bei knappem Sauerstoffdruck nicht so vollständig mit Sauerstoff gesättigt wird, wird durch die Erhöhung der alveolaren Sauerstoffspannung wettgemacht. Grundsätzlich macht jedermann im Hochgebirge von diesem Kompensationsmechanismus Gebrauch. Der Erfolg ist für verschiedene Personen ungleich vollständig, weil sie von verschiedener Normallage ihrer alveolaren Kohlensäurespannung ausgehen. Je niedriger im Tieflande die alveolare Kohlensäurespannung an sich schon ist, desto tiefer kann sie im Hochgebirge getrieben werden. Im Tieflande selbst dagegen ist die niedrige Kohlensäurespannung kein Vorteil, denn die Sauerstoffspannung ist an sich schon hoch genug. Im Gegenteil verlangt die Aufrechterhaltung einer niedrigen Kohlensäurespannung eine Erhöhung der Ventilationsgröße, also eine Mehrarbeit, die im Tiefland keine Vorteile bringt.

V. Störungen der Atmungsregulation durch Erkrankungen der Atmungsorgane.

Bei Stenosen der Luftwege wird eine vermehrte Anstrengung der Atemmuskulatur erforderlich, um die nötige Luftmenge durch das Hindernis hindurchzupressen und die Ventilation der Alveolen aufrecht zu erhalten. Die Störung ist kompensiert, wenn die alveolare Kohlensäurespannung trotz des Hindernisses auf ihrem normalen Werte bleibt. Morawitz und Siebeck (340) stellten dementsprechend bei der Mehrzahl ihrer Versuchspersonen keine Änderung der alveolaren Kohlensäurespannung fest, wenn sie das Rohr, durch das geatmet wurde, durch Anziehen einer Schraube verengten. Nur bei Siebeck selbst stieg die Kohlensäurespannung der Alveolarluft etwas an, was darauf hinweist, daß die zur Überwindung der Stenose erforderliche Extraanstrengung der Atmung auch einen Extrareizzuwachs für das Atemzentrum verlangte. Die spirometrischen Untersuchungen von Siebeck (405) zeigen, daß die normale Einstellung der alveolaren Kohlensäurespannung bei Stenose der Luftwege durch eine veränderte Einstellung des Atemmechanismus erreicht wird. Die Mittellage nimmt bei plötzlich eintretender Stenose augenblicklich mit den ersten Atemzügen zu und fällt sofort nach Entfernung der Stenose wieder ab. Dieselbe Erhöhung der Mittellage findet sich auch bei Vergrößerung des schädlichen Raumes zugleich mit einer Vergrößerung des Atemvolumens. Dadurch wird die alveolare Ventilationsgröße konstant erhalten. Mit Siebeck muß angenommen werden, daß diese prompte Änderung der Mittellage nicht auf dem Blutwege vermittelt, sondern durch mechanische Momente unter Beteiligung des Lungenvagus ausgelöst wird. Ebenso ist es auf den Einfluß des Lungenvagus zu beziehen, daß eine längere Atempause von etwa einer halben Minute

eintritt, wenn die Luftwege am Ende einer normalen Exspiration mit einem Luftsack verbunden werden, der einen Überdruck von 6—8 cm Wasser hat, so daß die Lungen unter diesem Überdruck gedehnt werden. Auch hier wirkt der Dehnungsreiz hemmend auf die Atembewegungen ein [Christiansen und Haldane (78)]. Analysen der arteriellen Blutgase selbst am Menschen bei Stenose der oberen Luftwege liegen zur Zeit nicht vor. Zweifellos kann die Stenose viel höhere Grade annehmen als in den Versuchen von Morawitz und Siebeck. Die langsame Entwicklung der Verengerung macht die Folgen erträglich, während bei akuter Entwicklung Suffokation eintreten würde. Das Auftreten von Cyanose bei solchen Kranken weist darauf hin, daß dann die Sauerstoffsättigung des Blutes notleidet, also die Sauerstoffspannung in den Alveolen erheblich sinkt. Dabei ist natürlich auch die Kohlensäureausscheidung behindert und die Kohlensäurespannung erhöht, wie das in dem Selbstversuch von Siebeck nur eben angedeutet ist. Im Tierversuch hat Bruns (61) durch Gasanalysen des Arterienblutes diese Verhältnisse direkt festgestellt. Bei einem großen Kaninchen enthielt das Arterienblut in zwei Proben 8,66 und 8,55% Sauerstoff und 22,14 und 18,54% Kohlensäure. Nach fester Umschnürung der Luftröhre mit einem Gummischlauch trat heftige Dyspnoe auf. Das Arterienblut enthielt 6,51 bzw. 6,22% Sauerstoff und 31,21 bzw. 27,21% Kohlensäure. Da sich die Blutzusammensetzung bei dem kurzdauernden Versuche nicht unmittelbar nach Umschnürung der Trachea schon wesentlich geändert haben kann, darf aus dem erhöhten Kohlensäuregehalt des Arterienblutes unbedenklich auch auf eine starke Erhöhung der Kohlensäurespannung geschlossen werden.

Etwas anders liegen die Verhältnisse, wenn nur ein großer **Bronchus verlegt** wird, während die Atmung in andern Lungenabschnitten ungehindert vor sich geht. Das durch die verlegten Lungenabschnitte gehende Blut kann dann seine Gase nicht mit der Luft austauschen, während das übrige Blut in seinem Gasaustausch nicht behindert wird. Dadurch ergeben sich Verhältnisse für den Gasaustausch, die bei den verschiedenartigsten Krankheitszuständen auftreten können. Im linken Herzen mischt sich dann das normal arterialisierte Blut, das durch gesunde Abschnitte gegangen ist, mit venösem Blut, das beim Durchgang durch die kranken Bezirke seine Gase nicht austauschen kann. Die beiden Atmungsgase verhalten sich dabei verschieden. Das durch gesunde Abschnitte gehende Blut wird dort unter allen Umständen vollkommen mit Sauerstoff gesättigt und keine Überventilation dieser Abschnitte kann seinen Sauerstoffgehalt wesentlich erhöhen. Das durch kranke Bezirke strömende Blut kommt sauerstoffarm in das linke Herz, und es hängt lediglich von den Mengenverhältnissen der beiden Blutanteile ab, wieviel schließlich dem durch Mischung sich ergebenden Arterienblute an seiner vollständigen Sauerstoffsättigung fehlt. Das schlimmste ist dabei, daß unter allen Umständen in einem nicht vollständig gesättigten Blute entsprechend dem Verlauf der Sauerstoffdissoziationskurve der Sauerstoffdruck rasch sehr stark sinkt, was für die mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe entscheidend ist. Noch ungünstiger liegen die Dinge dann, wenn gleichzeitig der Kohlensäuredruck des Mischblutes auf dem normalen Werte stehen bleibt. Wird nämlich das Blut erst im Gewebe seines Sauerstoffes beraubt, so erhöht sich dort gleichzeitig der Kohlensäuredruck, wodurch, wie früher (S. 53) ausgeführt, der Sauerstoffdruck im Blute erhöht wird. Im Arterienblute bei Verschluß eines Bronchus bleibt diese

Erhöhung des Kohlensäuredruckes aus. Denn für die Kohlensäure liegen die Dinge anders als für den Sauerstoff. Zweifellos kann das durch die verlegten Lungenabschnitte strömende Blut dort seine Kohlensäure nicht abgeben, der Kohlensäuredruck dieses Blutanteiles bleibt abnorm hoch. Aber in den übrigen Lungenabschnitten kann durch Überventilation der Kohlensäuredruck in den Alveolen unter die Norm gesenkt werden und damit auch im Lungenblut. Durch die Mischung beider Blutanteile kann also eine normale, nicht erhöhte Kohlensäurespannung entstehen. Soll also bei Verschluß eines Bronchus die Kohlensäurespannung und die aktuelle Reaktion des Blutes ungeändert bleiben, wie das die Reaktionstheorie der Atmungsregulation verlangt, so muß die Kohlensäurespannung in den Alveolen der gesunden Lungenbezirke herabgesetzt sein. Im Blute wird also bei Verschluß eines Bronchus zwar der Sauerstoffgehalt ebenso wie bei Stenose der obersten Luftwege herabgesetzt sein, aber der Kohlensäuregehalt und die Kohlensäurespannung müssen im kompensierten Zustande fast normal, im dekompensierten viel weniger erhöht sein als bei Trachealstenose. In der Tat fand Bruns (a. a. O.), wenn er einen Hauptbronchus mit Paraffin ausgoß oder mit Wattepfropfen verstopfte, im Arterienblute den Sauerstoffgehalt sehr stark, in einem Versuche bis auf die Hälfte herabgesetzt, während der Kohlensäuregehalt nur unbedeutend, von 39,55 auf 44,3 und von 42,55 auf 45,82 $^0/_0$ anstieg. Ja in einem Versuch war bei starker Dyspnoe und Unruhe des Tieres der Kohlensäuregehalt des Arterienblutes sogar erheblich unter den Ausgangswert herabgesunken, von 42,55 auf 33,48 $^0/_0$, ohne daß doch der Sauerstoffgehalt dadurch wesentlich gesteigert wäre. Die eine erhebliche Sauerstoffverarmung des Capillarblutes anzeigende Cyanose tritt beim Menschen nach Versuchen von Löwy und von Schrötter (297) nur auf, wenn mehr als $^2/_3$ einer Lunge von der Atmung ausgeschaltet werden. Dies hängt wesentlich davon ab, ob das Blut in den Lungen durch vasomotorische Einflüsse von den ausgeschalteten Lungenbezirken abgeleitet werden kann. Nun haben aber Heß (228) und Le Blanc (281) durch Analyse des Sauerstoffgehaltes im Arterienblute nachgewiesen, daß gerade bei Verlegung eines Bronchus das Blut aus dem verlegten Gebiete nicht abgeleitet wird, sondern daß die Blutverteilung in der Lunge die gleiche bleibt. Dementsprechend fand Le Blanc, daß der Sauerstoffgehalt des Arterienblutes bei Kaninchen, Katzen, Hunden und Ziegen nach Verlegung des Hauptbronchus einer Lunge von 13,6 auf 9,8 $^0/_0$, ja von 17,16 auf 10,73 Vol.-$^0/_0$ sinkt.

Ähnliche funktionelle Verhältnisse ergeben sich bei **Erkrankungen der Pleura**, die zur Kompression einer Lunge führen, Ergüsse und Pneumothorax. Besonders ungünstig liegen die Verhältnisse beim offenen Pneumothorax. Nach Anstechen einer Pleurahöhle fand Sackur (399), nach breiter Eröffnung des Thorax Bruns (a. a. O.) bei Kaninchen im Arterienblute eine sehr starke Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes bis auf nahezu die Hälfte. Der Kohlensäuregehalt war bei dem weniger eingreifenden Verfahren von Sackur nicht eindeutig verändert, bald leicht erhöht, bald etwas herabgesetzt. Bruns jedoch fand stets eine starke Erhöhung des Kohlensäuregehaltes. Er erklärt dies mit den Verschiebungen des Mediastinums, die bei offenem Pneumothorax eintreten und auch die zweite Lunge stark in ihren Atemexkursionen behindern. Beim geschlossenen Pneumothorax liegen nach Bruns die Verhältnisse wesentlich günstiger. Sobald er die Pleuraöffnung schloß, kehrten die Blutgase des

Arterienblutes sehr nahezu zur Norm zurück. Auch Le Blanc (281) fand bei vier Versuchen an Kaninchen, Katze und Ziege, daß der Sauerstoffgehalt des Arterienblutes nach Anlage eines geschlossenen Pneumothorax nur wenig zurückging. Wie schon Bruns ausführt, ist dies nur zum Teil dadurch zu erklären, daß die Kollapslunge weniger durchblutet wird. Vielmehr muß angenommen werden, daß auch die kollabierte Lunge sich noch etwas an der Atmung beteiligt. Le Blanc konnte dies direkt nachweisen, denn nach Verschluß des betreffenden Hauptbronchus ging der Sauerstoffgehalt des Arterienblutes weiter zurück. Den Ergebnissen der Tierversuche entspricht es, daß Krötz (262) bei zwei Fällen von Pleuritis die Kohlensäurespannung der Alveolarluft nach Haldane, Porges, Leimdörfer und Markovici (380) ebenfalls bei zwei Fällen bei Analyse nach Plesch normal fanden, während ein dritter Fall der letzteren Autoren mit abnorm niedriger Kohlensäurespannung durch das Vorhandensein von Komplikationen erklärt wird. Mittels Arterienpunktion wies Hürter (247) nach, daß bei je einem Fall von Pneumothorax und Pleuraexsudat das Arterienblut nicht ganz ausreichend mit Sauerstoff gesättigt war. Der Kohlensäuregehalt hielt sich in normalen Grenzen. Bei einem Pleuraempyem im Stadium der Rekonvaleszenz fanden Campbell und Poulton (70) die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes etwas über die Norm erhöht, die Kohlensäurespannung in Alveolarluft und Arterienblut dagegen an der untersten Grenze der Norm, so daß die recht alkalische Blutreaktion $p_H = 7{,}45$ und 7,41 entsteht. Vielleicht hat die abklingende Erkrankung eine Erhöhung der Empfindlichkeit des Atemzentrums hinterlassen.

Wesentlich verwickelter ist die Lage bei Erkrankungen der Bronchien, von denen besonders die chronische Bronchitis und das Asthma bronchiale untersucht wurden, sowie beim Lungenemphysem. Hier leidet vor allem die gleichmäßige Durchmischung der Lungenluft not. Wie Siebeck (408) und Bruns (61) gezeigt haben, ist die Alveolarluft nicht einheitlich zusammengesetzt. Das Reduktionsvolumen, d. h. der dem schädlichen Raum entsprechende funktionelle Begriff, ist vergrößert. Die Kranken müssen deshalb ausgiebiger atmen, um etwa dieselbe Ventilation ihrer Alveolen zu erreichen wie ein Gesunder. Während der Gesunde im Spirometerversuch mit 6—7 Atemzügen die Spirometerluft und die Lungenluft gleichmäßig durchmischen kann, vermögen das diese Kranken nicht. Die üblichen Methoden der Alveolargasanalysen geben deshalb auch bei diesen Kranken nur sehr bedingt verwertbare Ergebnisse. Das gilt für die Methode von Haldane ebenso gut wie für die von Plesch. Ein ausreichend tiefer Exspirationsstoß zur Gewinnung von Alveolarluft ist vielen dieser Kranken überhaupt unmöglich. Die mit dem Venenblut in Gleichgewicht gebrachte Kohlensäurespannung der Alveolarluft fanden Porges, Leimdörfer und Markovici (380) bei nichtdyspnoischen Fällen dieser Art meist normal, bei dyspnoischen oft, aber nicht immer erhöht. Besonders hoch sind nach Essen, Kauders und Porges (113) die Werte bei Emphysem. Bei Asthma bronchiale dagegen halten sich nach Krötz (262) die Werte der alveolen Kohlensäurespannung im Bereich der Norm, als Durchschnitt von acht Fällen fand sich arteriell (nach Haldane) 39,5, venös (nach Plesch) 42,5 mm Kohlensäurespannung. Viel schwerwiegender sind nach Krötz die Folgen von Thoraxstarre und ausgedehntem Narbenzug im Thoraxinnern auf die Atmung. In kompensierten Fällen dieser Art waren die Werte der Kohlensäurespannung

der Alveolarluft hoch normal, arteriell 42,75, venös 48,37 mm. Bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz dagegen überschritten die Werte den normalen Bereich beträchtlich nach oben, arteriell 49,76, venös 53,3 mm. Nur Blutgasanalysen selbst können bei diesen Kranken die Verhältnisse völlig aufklären. Bei einem Fall ausgedehnter diffuser Bronchitis fand Hürter (247) normalen Gasgehalt des Arterienblutes. Die namentlich bei Emphysem oft besonders hochgradige Cyanose spricht dafür, daß die Sauerstoffsättigung bei dieser Krankheit besonders stark Not leidet. Dementsprechend fand Meakins (326) sowie Barach und Woodwell (11) bei mehreren Fällen von Asthma, chronischer Bronchitis und Emphysem den Sauerstoffgehalt des Arterienblutes stark herabgesetzt. Sonne und Jarlöv (427) stellten bei einem dyspnoischen Patienten mit Emphysem, chronischer Bronchitis und Kyphose normalen Verlauf der Kohlensäurebindungskurve fest. Ebenso fanden Campbell, Hunt und Poulton (71), daß die Alkalireserve dieser Kranken normal, die Kohlensäurespannung des Arterienblutes dagegen abnorm hoch ist, so daß die Blutreaktion durch Kohlensäureanhäufung nach der sauren Seite verschoben wird. Ein Fall von Asthma bronchiale, den Campbell und Poulton (71) nach Abklingen des Anfalls untersuchten, hatte normale Kohlensäurebindungsfähigkeit und Kohlensäurespannung des Arterienblutes. Die nach Haldane bestimmte Kohlensäurespannung der Alveolarluft stimmt mit der direkt gemessenen des Arterienblutes überein, so daß eine Störung des Gasaustausches in der Lunge nicht vorliegt. Die Schweratmigkeit dieser Kranken muß also auf die Unfähigkeit zu ausreichender Lüftung der Alveolen zurückgeführt werden. In der Alveolarluft und im Arterienblute ist der Sauerstoffdruck herabgesetzt, der Kohlensäuredruck erhöht. Ersteres ruft die Cyanose, letzteres die Schweratmigkeit hervor. Kuhlmanns (274) Befund einer herabgesetzten Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes von fünf Kranken mit Asthma und Emphysem nach der Methode von Morawitz-Walker fällt aus der Reihe der übrigen Beobachtungen heraus und ist vielleicht der Technik zur Last zu legen.

Bei **Lungentuberkulose** müssen die Folgen für die Atmung von der Ausdehnung, der Natur und der Entwicklungsgeschwindigkeit des Krankheitsprozesses abhängen. Im allgemeinen ist die Wahrscheinlichkeit groß, daß die Durchblutung der erkrankten Lungenabschnitte infolge von Verödung der zugehörigen Blutgefäße stark vermindert oder aufgehoben ist. Folgen für die Atmung können dann selbst bei sehr ausgedehnten Erkrankungen ausbleiben. Dyspnoe und Cyanose beobachtet man deshalb nur bei sehr stürmischer Entwicklung, bei Versagen des Herzens und bei anderen Komplikationen. Die spärlichen objektiven Beobachtungen bei dieser Krankheit entsprechen den Voraussetzungen. Hachen (153) fand die Alkalireserve des Venenblutes manchmal etwas unter die Norm herabgesetzt, besonders bei schweren Erkrankungsformen. Nach Campbell, Hunt und Poulton (71) ist dagegen die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes normal, die Kohlensäurespannung aber hoch, was auf den erschwerten Gaswechsel in der Lunge hinweist. Hürter (247) fand bei Arterienpunktion in einem Fall ein unbedeutendes Defizit der Sauerstoffsättigung und niedrig normalen Kohlensäuregehalt.

Sehr ausgedehnte Untersuchungen liegen bezüglich der Atmungsregulation bei der **Pneumonie** vor. Die Aufmerksamkeit war vor allem auf den Sauerstoffgehalt gelenkt. Entsprechend der vielfach starken Cyanose war ein

erheblicher Abmangel der Sauerstoffsättigung zu erwarten. Hürter (247) fand in der Tat bei zwei Fällen von Pneumonie ein Sauerstoffdefizit von 2,74 und 3,29 Vol.-%. Mit derselben Methode hat Stadie 1919 (428) an 33 Kranken mit Grippepneumonie, darunter sechs lobulären Pneumonien, 1922 (430) bei sieben von acht beobachteten Fällen croupöser Pneumonie den Sauerstoffgehalt des Arterienblutes, bei der ersteren Untersuchung gleichzeitig auch den des Venenblutes bestimmt. In extremen Fällen fand er im Arterienblut bis zu 68% des Hämoglobins in reduzierter Form. Doch fanden sich auch Fälle mit vollkommener Sauerstoffsättigung des Arterienblutes. Im Venenblute waren 14,4 bis 85,5% des Hämoglobins reduziert. Die Menge des nicht mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins steht in direkter Beziehung zur Hochgradigkeit der Cyanose. Je hochgradiger beides, desto ernster ist im ganzen die Prognose. Fälle mit über 20% reduzierten Hämoglobins im Arterienblut endigten meist tödlich. Durch Behandlung in einer Sauerstoffkammer ließ sich eine deutliche Besserung der Sauerstoffsättigung, der Cyanose und der Schwere des Krankheitsbildes erzielen. Ähnliche Zahlen fanden auch Barach und Woodwell (12) bei zehn Fällen von lobärer und zwei von lobulärer Pneumonie, bei denen 37,7 bis 5,7% des Hämoglobins im Arterienblute nicht mit Sauerstoff gesättigt waren und die Sauerstoffsättigung nach Sauerstoffeinatmung ebenfalls deutlich zunahm. Auch Le Blanc (280) stellte durch Arterienpunktion bei sechs Fällen von lobärer Pneumonie das Bestehen von Anoxämie fest. Der starke Gehalt des Venenblutes an reduziertem Hämoglobin wurde auch von Lundsgaard (305) festgestellt.

Der Grund der mangelhaften Sauerstoffsättigung des Arterienblutes bei Pneumonie ist weniger leicht zu erklären als es im ersten Augenblicke scheint. Butterfield und Peabody (65) fanden in Reagensglasversuchen, daß Pneumokokken reichlich Methämoglobin bilden und Peabody stellte bei Kaninchen nach Pneumokokkeninfektion (356) und bei an lobärer Pneumonie erkrankten Menschen (357) bei schwerer Bakteriämie unmittelbar vor dem Tode das Vorhandensein von Methämoglobin im Blute fest. Dieses kann ebenso wie Sulfhämoglobin eine cyanotische Färbung hervorrufen [Lundsgaard und van Slyke (308)]. Bei seinen 33 Fällen von Grippepneumonie stellte jedoch Stadie (428) keine auf Methämoglobinbildung hinweisende ungewöhnlich niedrige Sauerstoffkapazität des Blutes fest, auch bei tödlich endenden Fällen mit stärkster Cyanose. Da es sich jedoch bei diesen Fällen nicht um Pneumokokkeninfektionen gehandelt hatte, hat Stadie (429) seine Untersuchungen bei echten Pneumokokkenpneumonien wiederholt. Er fand gelegentlich Fälle, bei denen eine verminderte Sauerstoffkapazität des Blutes auf Methämoglobinbildung zu beziehen war. Er fand aber, daß dieses sehr rasch aus dem Kreislauf entfernt wird, so daß es sich selbst qualitativ selten nachweisen läßt und wahrscheinlich nie eine Cyanose hervorrufen kann. Die Cyanose der Pneumoniekranken ist vielmehr mit Sicherheit auf die Anwesenheit reichlicher Mengen reduzierten Hämoglobins im Arterienblute zu beziehen und weist auf mangelhaften Gasaustausch in den Lungen hin. Die naheliegende Erklärung, daß ein erheblicher Teil des Blutes durch infiltrierte Lungenbezirke fließe und dadurch im Gasaustausch behindert werde, stößt jedoch auf Schwierigkeiten. Injektionsversuche an Pneumonielungen zeigen jedenfalls im Stadium grauer Hepatisation die fast völlige Unmöglichkeit, die infiltrierten Bezirke zu

injizieren. Auch wäre der Erfolg von Sauerstoffinhalationen, der in einer sofortigen Besserung der arteriellen Sauerstoffsättigung besteht, nicht zu verstehen, wenn die Cyanose durch Beimengung von Blut aus den infiltrierten Bezirken hervorgerufen würde. Denn die Arterialisation des etwa durch diese Bezirke fließenden Blutes wird ja durch Sauerstoffinhalationen nicht gebessert. Die Beobachtungen weisen vielmehr darauf hin, daß das Blut im wesentlichen von den infiltrierten Lungenbezirken abgelenkt wird. Wenn trotzdem das Arterienblut oft recht unzureichend mit Sauerstoff gesättigt ist, muß dies seinen Grund in Störungen des Gasaustausches in den nicht infiltrierten Lungenbezirken haben. Meakins [zit. nach Lundsgaard und van Slyke (308)] nimmt an, daß infolge der oberflächlichen Atmung der Pneumoniekranken die Luft in den nicht infiltrierten Alveolen mangelhaft erneuert werde. Brauer denkt an eine toxische Schädigung der Alveolarepithelien in den nicht infiltrierten Bezirken, durch die der Gasaustausch beeinträchtigt werde, und hat für diesen Zustand den Ausdruck Pneumonosis geprägt. Der eindeutige objektive Nachweis eines solchen gestörten Gasaustausches steht zur Zeit noch aus. Viel schwerer als bei lobulärer Pneumonie ist die Sauerstoffversorgung des Arterienblutes bei der Bronchopneumonie, namentlich bei Grippebronchopneumonien geschädigt. Dies erklärt sich durch die diffuse unregelmäßige Infiltration, wobei der Blutstrom offenbar weniger gut von den infiltrierten Bezirken abgeleitet werden kann, wahrscheinlich aber außerdem durch die Sekretanhäufung im Bronchialbaum, die den Gasaustausch in den nicht infiltrierten Bezirken stark beeinträchtigt. In besonders hohem Maße gilt das Gesagte schließlich für das Lungenödem und für Kampfgasvergiftungen, wie sie während des Weltkrieges häufig beobachtet wurden. [Barcroft, zit. nach Lundsgaard und van Slyke (308)].

Um die Dyspnoe der Pneumoniekranken zu erklären, muß das Säurebasen-Gleichgewicht des Körpers beachtet werden. Palmer (350) hat einige ältere Beobachtungen zusammengestellt, die darauf hinweisen, daß während des Fieberstadiums der Pneumonie erhebliche Mengen saurer Substanzen gebildet werden. Der Ammoniakgehalt und die titrierbare Acidität des Urins nehmen zu. Seine eigenen Untersuchungen führten zu dem Nachweis, daß besonders bei schweren Fällen erhebliche Mengen einer organischen Säure im Urin auftreten, daß aber der Kohlensäuregehalt des Venenblutplasmas selten erheblich vermindert ist. Es handelt sich um eine recht starke Säure, aber nicht um Phosphorsäure. Der Kohlensäuregehalt des Arterienblutes wurde normal, oft näher der unteren Grenze der Norm gefunden von Hürter 1912 (247), Stadie und van Slyke 1920 (418), (von diesen zugleich im Venenblutplasma) sowie von Le Blanc 1922 (281). Auch Barach und Woodwell (12) fanden bei zehn Fällen lobärer und zwei Fällen lobulärer Pneumonie die Alkalireserve normal, oder in seltenen Fällen leicht herabgesetzt. Meakins (326) dagegen fand bei vier Fällen von Lungenentzündung eine Herabsetzung im Kohlensäuregehalt des Arterienblutes von normal 52,7 Vol.-% [Meakins und Davies (325)] auf 42—44%. Barach und Woodwell weisen darauf hin, daß trotz normaler Alkalireserve die Blutreaktion infolge von Erhöhung der Kohlensäurespannung nach der sauren Seite verschoben sein kann. Means, Bock und Woodwell (327) teilen die Kohlensäurebindungskurven von drei Fällen von Pneumonie mit. Die Kurven einer Grippepneumonie und einer Pneumokokkenpneumonie liegen

im normalen Bezirke, die dritte Kurve stammt von einer postoperativen Pneumonie bei einem Mann mit Emphysem und Bronchitis und wurde am dritten Tage nach einer Gallensteinoperation gewonnen. Sie verläuft stark hyperkapnisch, bei 40 mm Kohlensäurespannung bindet das Blut etwa 58 Vol.-$^0/_0$ Kohlensäure. Bemerkenswert ist, daß die durch Arterienpunktion ermittelte Kohlensäurespannung des Arterienblutes in allen drei Fällen höher war als dem Verlauf der Bindungskurve entspricht. Die Reaktion des Arterienblutes berechnet sich bei den drei Fällen nach den Angaben der Autoren zu $p_H = 7{,}21$, 7,22 und 7,20. Es besteht also jedesmal eine deutliche Kohlensäureacidose. Barach, Means und Woodwell (14) haben auf ähnliche Weise die Reaktion des Arterienblutes bei zehn Pneumoniekranken bestimmt und teils normale, teils etwas zu saure Werte gefunden. Der Mittelwert war $p_H = 7{,}31$, der sauerste 7,20. Auf Grund eigener Untersuchungen können wir diese Angaben durchaus bestätigen. Seit 1917 haben wir bei einer größeren Anzahl croupöser Pneumonien die Kohlensäurebindungskurve des Blutes bestimmt. Die meisten Bindungskurven fielen in den eukapnischen Bezirk. Zwei Fälle zeigten deutliche Hyperkapnie. Der eine band bei 40 mm Kohlensäurespannung 61, der andere 63 Vol.-$^0/_0$. Im ersten Falle handelte es sich um eine croupöse Pneumonie des linken Unterlappens bei einer 63 Jahre alten Frau mit Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, arteriosklerotischer Schrumpfniere und Lues. Der zweite Fall, ein 39 Jahre alter Mann, hatte eine croupöse Pneumonie des linken Unterlappens und wurde am sechsten Krankheitstage während der Continua untersucht. Das Infiltrat ging später in Abscedierung über. Bei zwei andern Unterlappenpneumonien verlief die Bindungskurve eine Spur unterhalb des Normalbezirkes. Das Blut band 41 bzw. 42,5 Vol.-$^0/_0$ Kohlensäure bei 40 mm Spannung. Nach der Krisis fand sich die Bindungskurve in zwei Fällen um 2—3 Vol.-$^0/_0$ höher verlaufend, also nahezu identisch. Die alveolare Kohlensäurespannung nach Haldane lag, wo sie sich bestimmen ließ, im Bereiche der Norm. Doch sind die Bestimmungen bei Pneumonie mit Fehlern behaftet und zur Beurteilung der Verhältnisse des Arterienblutes wegen des gestörten Gasaustausches in der Lunge nicht brauchbar. Hervorzuheben ist, daß Hachen und Isaacs (152) bei epidemischer Grippe und Bronchopneumonie in 46 Untersuchungen an 21 Patienten eine herabgesetzte Alkalireserve des Venenblutes fanden, also andere Verhältnisse als bei croupöser Pneumonie. Ebenso fand Köhler (259) bei Grippe Abnahme der gebundenen Kohlensäure im Venenblut mit Rückkehr zur Norm bei Erholung.

Die Befunde stimmen also darin überein, daß die Alkalireserve des Blutes bei Pneumoniekranken im ganzen normal ist, daß aber die Regulation etwas unsicher ist. Vereinzelt wird die Alkalireserve etwas zu hoch, etwas häufiger leicht erniedrigt gefunden. Trotzdem ist die Reaktion des Arterienblutes mehr oder weniger deutlich nach der sauren Seite verschoben infolge einer relativ zu hohen Kohlensäurespannung. Die Dyspnoe der Pneumoniker erklärt sich durch diese Reaktionsverschiebung als Kohlensäuredyspnoe. Ob außerdem noch ein so hochgradiger Sauerstoffmangel des Blutes besteht, daß auch dadurch ein Reiz auf das Atemzentrum ausgeübt wird, kann nicht entschieden werden. Doch ist mit der Möglichkeit der Summation beider Reize durchaus zu rechnen. Die Befunde sind durch den ungenügenden Gasaustausch in der Lunge erklärt, der Sauerstoff und Kohlensäure gleichermaßen betrifft. Wenn man nun aber

aus dem Befund einer annähernd normalen Alkalireserve im Blute der Pneumoniekranken den Schluß ziehen wollte, daß bei dieser Krankheit überhaupt keine Verschiebungen im Säure Basen-Gleichgewicht des Organsimus auftreten, so würde man den Verhältnissen zweifellos nicht gerecht werden. Seit langem ist es bekannt, daß auf der Höhe der Pneumonie das Blut oft sehr arm an Chloriden ist. Dies wurde durch Abwanderung von Kochsalz in das pneumonische Exsudat erklärt. Wenn diese Erklärung zutrifft, muß der durch den Gefrierpunkt ausgedrückte Salzgehalt des Blutserums herabgesetzt sein und außer dem Chlorion auch eine äquivalente Menge von Natriumionen aus dem Blute verschwinden. Die Frage wurde im letzten Jahre in meiner Klinik nachgeprüft. Bei 12 Pneumonien, darunter sieben croupöse und vier Grippepneumonien lobärer Anordnung, fanden wir stets einen normalen Gefrierpunkt des Serums, der niederste einmal beobachtete Wert war — 0,54°, der höchste — 0,59°. Auch die Leitfähigkeit des Serums war normal. Eine Verminderung der gelösten Bestandteile und der Elektrolyte im Blute von Pneumoniekranken kann deshalb nicht vorgelegen haben. A priori ist dies auch wenig wahrscheinlich. Denn selbst wenn sehr viel Salz in das pneumonische Exsudat abgewandert wäre, so stehen doch im allgemeinen dem Körper in seinen Depots ausreichende Salzreserven zur Verfügung, um den Kochsalzgehalt des Blutes auf einen nahezu normalen Wert zu ergänzen. Dennoch waren die Chloridwerte des Serums dieser Kranken nur in wenigen Fällen normal. Die Mehrzahl bot den typischen Befund stark erniedrigter Serumkochsalzwerte. Durch Chlortitration fanden wir Werte von 412, 415, 451, 503, 509, 521, 526 mg-$^0/_0$ Kochsalz bei verschiedenen dieser Fälle. Bei neun Pneumonien wurden durch den Assistenten meiner Klinik, Herrn Dr. Meyer, die Kationen nach Kramer und Tisdall bestimmt. Nur in einem Fall war der Natriumwert dicht unterhalb der normalen Grenze 275 mg $^0/_0$, sonst lagen die Werte zwischen 293 und 315 mg-$^0/_0$, waren also durchaus normal. Ebenso hielten sich die Werte für Kalium und Calcium im Bereiche der Norm. Die basischen Äquivalente waren also im Blute dieser Pneumonien in normaler Menge vorhanden. Ihnen muß nach dem Gesetze der Elektroneutralität eine entsprechende Menge saurer Äquivalente gegenüber gestanden haben. Gefrierpunkt und Leitfähigkeit zeigen gleichermaßen, daß solche Äquivalente in der Tat im Blute in normaler Menge vorhanden waren. Die Reaktion war eher etwas nach der sauren Seite verschoben. Die Vermehrung der positiv geladenen Wasserstoffionen verlangt zu ihrer elektrischen Neutralisation ebenfalls eine gewisse Vermehrung von Anionen. Alles zeigt, daß in diesem Blute die Anionen keinesfalls vermindert sein konnten. Die der Menge nach im normalen Blute überwiegenden Chlorionen waren aber vielfach sehr stark vermindert, im extremsten Fall von 0,1 auf 0,07 Mol. Das Bicarbonat war überhaupt nicht vermehrt, oft niedrig normal oder etwas vermindert. Der Schluß ist also unausweichlich, daß in dem Pneumonikerblut ein unbekanntes Anion in einer Konzentration von rund 0,03 Mol im extremsten Falle zugegen gewesen sein muß. Der Reststickstoff war bei unsern Fällen meist an der oberen Grenze der Norm oder etwas hoch, der höchste Wert 54 mg-$^0/_0$. Es ist also unwahrscheinlich, daß das unbekannte Anion in den Reststickstoff eingeht. Die Analyse des Blutes ergibt also bei der Pneumonie einen Zustand, den man in der älteren klinischen Nomenklatur als Acidose bezeichnet hat und zwar als eine Acidose zum Teil recht hohen Grades. Denn im Blute des

Pneumonikers ist ein unbekanntes Anion in teilweise recht hoher Konzentration vorhanden. Die Acidose des Pneumonikers äußert sich aber in einer neuen und ungewöhnlichen Form. Das Prototyp acidotischer Zustände, die diabetische Acidose besteht darin, daß durch die eindringende Säure der Kohlensäure Alkali weggenommen und so das Bicarbonation aus dem Blute verdrängt wird. Genau so liegen die Dinge bei der Säurevergiftung und bei manchen Formen urämischer Blutveränderungen. Bei der Pneumonie ist dieser Weg der Kompensation nicht gangbar. Die Atmung kann hier nicht kompensierend eingreifen, weil der Ausscheidungsweg der Kohlensäure in der Lunge verlegt ist. Statt daß die Kohlensäurespannung herabgesetzt werden könnte, ist sie im Blute des Pneumonikers eher abnorm hoch, bestenfalls normal. Bei Versagen dieser primären Kompensationseinrichtung ist aber der Körper nicht hilflos. Er vermag auch auf anderem Wege das Säure Basen-Gleichgewicht und die osmotische Konzentration zu wahren. Statt des Bicarbonations wandert das Chloridion aus dem Blute ab und zwar vermutlich nicht sowohl in das pneumonische Exsudat, sondern vor allem in die Chlordepots der Gewebe. Ähnliche Vorgänge kann man ja auch in bestimmten Stadien der Nierenkrankheiten beobachten. Nicht die Abwanderung des Chlorids ist beim Pneumoniker die primäre Blutveränderung, sondern das reichliche Auftreten einer pathologischen Säure. Diese verdrängt, da das Bicarbonat nicht weichen kann, Chloride aus dem Blute. Sobald das Blut an Chloriden stark verarmt, müssen diese auch aus dem Urin verschwinden. Wenn sie in der Rekonvaleszenz in das Blut zurückkehren, werden sie reichlich im Harn ausgeschieden. Ganz analoge Blutveränderungen wie bei Pneumonie fanden wir auch bei Lungenödem.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die rein pulmonale Dyspnoe eine Kohlensäuredyspnoe ist, hervorgerufen durch ungenügende Beseitigung der Kohlensäure aus dem Blute durch die Lunge. Die Kohlensäurespannung des Arterienblutes wird vielfach abnorm hoch gefunden, während die Kohlensäurebindungskurve normal, seltener etwas tief verläuft. Dadurch wird die aktuelle Blutreaktion nach der sauren Seite verschoben. Bei vielen Lungenkrankheiten leidet außerdem die Sauerstoffsättigung des Arterienblutes Not. Durch Sauerstoffmangel im Atemzentrum kann möglicherweise der Grad der Dyspnoe vermehrt werden. Die ungenügende Arterialisation der Blutes betrifft alle Gewebe gleichmäßig. Je nach ihrer Empfindlichkeit wird ihre Funktion mehr oder weniger unter dieser Erschwerung des Gasaustausches leiden müssen. Das Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes ist bei den meisten Formen der pulmonalen Dyspnoe nicht gestört. Nur bei der Pneumonie dringt eine unbekannte Säure zum Teil in großen Mengen in das Blut ein. Ihr Vorhandensein wird aber nicht durch eine Änderung der Atmung, sondern durch äquimolare Entfernung von Chloridionen aus dem Blute kompensiert. Dadurch wird das Auftreten hämatogener Dyspnoe bei der Pneumonie vermieden.

VI. Atemstörungen bei Veränderungen des roten und weißen Blutbildes

treten klinisch nur bei hochgradigen Veränderungen zutage. So fand denn auch Fitzgerald (119) in der Ruhe und bei gewöhnlichem Barometerdruck

eine normale oder nahezu normale alveolare Kohlensäurespannung bei Chlorose, perniziöser und schwerer posthämorrhagischer Anämie und bei Polycythämie. Zwischen dem alveolaren Kohlensäuredruck einerseits, dem Hämoglobingehalt und der Zahl der roten Blutkörperchen andererseits bestand kein konstanter Parallelismus. Aus dem normalen Kohlensäuredruck wird der Schluß gezogen, daß bei Chlorose und anderen Anämien der Blutstrom so beschleunigt ist, daß in der Ruhe kein Sauerstoffmangel auftritt. Bei Reduktion des Hämoglobins auf ein Drittel oder weniger müßten sonst Zeichen von Sauerstoffmangel auftreten. Morawitz und Röhmer (339) haben die Frage der Sauerstoffversorgung bei Anämien durch Sauerstoffbestimmungen des Venenblutes gefördert. Sie fanden, daß bei schweren Anämien das Venenblut fast völlig reduziert ist und sehen in dieser vermehrten Ausnutzung einen wichtigen Kompensationsvorgang. Vollkommen damit übereinstimmend fand Lundsgaard (304) den Gehalt des Venenblutes an reduziertem Hämoglobin unabhängig vom Gesamthämoglobingehalt, solange dieser nicht unter 27% gesunken ist. Immer ist im Venenblut ungefähr 27% reduziertes Hämoglobin zugegen. Dies bedeutet, daß die Gewebe aus dem Blut allen Sauerstoff, den sie brauchen, herausnehmen, gleichgültig, wie groß die zurückbleibende Sauerstoffreserve ist. Eine Beschleunigung des Blutstroms ist deshalb nicht erforderlich. Erst bei einem Hämoglobingehalt unter 30% muß der Blutstrom beschleunigt werden, um den Geweben normale Sauerstoffzufuhr zu sichern. Sonne 426) fand bei einer schweren Anämie mit 41% Hämoglobin die arterielle Kohlensäurespannung zu 35,6 und 34,5 mm, die venöse zu 43,2 und 43,6 mm an zwei verschiedenen Tagen. Da der Unterschied zwischen arterieller und venöser Kohlensäurespannung dem Normalwert entspricht, schließt auch er, daß die Zirkulationsgeschwindigkeit nicht vergrößert war. Alle diese Autoren kommen also auf drei ganz verschiedenen Wegen zu übereinstimmenden Ergebnissen. Plesch (371) dagegen glaubt bei schweren Anämien immer eine Beschleunigung des Blutstroms nachweisen zu können. Im Arterienblut fand Hürter (247) unter fünf Bestimmungen bei drei Fällen von perniziöser Anämie zweimal ziemlich reichlich reduziertes Hämoglobin, 2,08 bzw. 1,85 Vol.-%, bei den andern drei Bestimmungen dagegen ebenso wie bei einer sekundären Anämie fast vollkommen mit Sauerstoff gesättigtes Blut. Ebenso fand Harrop (175) bei einem Falle von perniziöser Anämie, dessen Blut nur 3,68 Vol.-% Sauerstoff aufnehmen konnte, im Arterienblut einen Sauerstoffgehalt von 3,50 Vol.-%, also fast vollkommene Sauerstoffsättigung.

Der normale Kohlensäuregehalt der Alveolarluft spricht gegen eine gröbere Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute der Anämischen. Hürter fand dementsprechend den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes in einem Falle sekundärer Anämie niedrig normal, unter drei Fällen perniziöser Anämie einmal niedrig, zweimal aber sehr hoch. Entscheidend ist der Verlauf der Kohlensäurebindungskurve. Means, Bock und Woodwell (327) stellten in einem Falle sekundärer Anämie die Bindungskurve im Normalbezirk fest, bei einem Falle perniziöser Anämie dagegen fanden sie die höchste Lage der Bindungskurve unter allen von ihnen untersuchten Fällen. Bei 40 mm Kohlensäurespannung hielt das Blut 70 Vol.-% Kohlensäure, und da die arterielle Kohlensäurespannung gerade so hoch war, hatte das Arterienblut die stark alkalische Reaktion p_H = 7,45. Barr und Peters (25, 369) fanden unter sechs Fällen schwerer Anämie

ebenfalls dreimal sehr hohe Lage der Bindungskurve, die Wasserstoffionenkonzentration war niedrig und erreichte einmal den sehr alkalischen Wert von 7,47. Der Kurvenverlauf war, wie nach dem geringen Hämoglobingehalt angenommen werden muß, ein sehr flacher. Doch stellten Barr und Peters fest, daß die Abflachung der Kurve nicht der Verminderung des Hämoglobingehaltes parallel ging. Der schlecht gepufferte, flache Kurvenverlauf führt zu abnorm starken Schwankungen der Wasserstoffzahl. Campbell, Hunt und Poulton (71) fanden bei zwei Fällen hochgradiger Anämie normale, bei einem milderen Falle hohe Lage der Bindungskurve und der Kohlensäurespannung. Auch Evans (115) und Saito (zit. nach Odaira) (347) haben hohe Lage der Kohlensäurebindungskurve bei Anämien gefunden. Zur Erklärung dieses Kurvenverlaufes weisen Means, Bock und Woodwell darauf hin, daß die Bindungskurve des Plasma bei niederer Kohlensäurespannung wesentlich höher liegt als die des Gesamtblutes. Die Höhenlage der Bindungskurve anämischen Blutes könnte danach evtl. durch den größeren Gehalt an Plasma erklärt werden. Doch wollen sie diese Frage nicht endgültig entscheiden. Kuhlmann (274) andererseits fand mit der Methode von Morawitz und Walker die Kohlensäurekapazität des Blutes zwar in einem Falle sekundärer Anämie hoch normal, bei drei Fällen perniziöser Anämie aber stark erniedrigt. Auch Kahn und Barsky, sowie Gettler und Lindemann (zit. nach Odaira) sollen bei Patienten mit perniziöser Anämie und einem Hämoglobingehalt unter 20% niedrige Alkalireserve festgestellt haben. Odaira (347) selbst fand unter 16 Fällen von Anämien der verschiedensten Ätiologie neunmal eine Herabsetzung der Alkalireserve. Alle diese Fälle hatten unter drei Millionen rote Blutkörperchen. Bei diesen Fällen zeigte sich auch eine Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve. Die Konstante K der Formel von Hill war pathologisch niedrig, das Blut meionektisch, was ebenfalls auf eine Verschiebung des Säure Basen-Gleichgewichts im Sinne einer Vermehrung fixer saurer Valenzen hinwies. Es handelte sich durchweg um sehr schwere Anämien. Stets, wenn die Alkalireserve das Plasma oder die Sauerstoffdissoziationskurve sehr niedrig war, war auch die Kohlensäurespannung der Alveolarluft im selben Verhältnis erniedrigt. Bei so schweren Fällen fand sich also eine deutliche Verschiebung im Säurebasen-Gleichgewicht, die ganz ähnliche Verhältnisse ergab wie bei Normalpersonen im Höhenklima und wahrscheinlich auch ebenso zustande kam. Beiden Zuständen ist ja der Sauerstoffmangel gemeinsam.

Bei experimentellen Anämien an Kaninchen, die mit Phenylhydrazin vergiftet wurden, fand Bieling (49) nach der Methode von Morawitz und Walker keine Herabsetzung der Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes, solange der Hämoglobingehalt nicht unter 25—29% gesunken war. Odaira sah bei derselben Vergiftung die Alkalireserve und die Sauerstoffdissoziationskonstante mehr und mehr sinken, ist aber selbst geneigt, diesen Vorgang nicht ausschließlich auf die Anämie, sondern auf abnorme Eiweißzersetzung im Körper infolge der Giftwirkung zu beziehen. Wird durch Blutentziehung der Hämoglobingehalt sehr stark reduziert, so treten dieselben Änderungen der Alkalireserve und der Sauerstoffdissoziationskonstanten K auf. Durch Reinfusion von Blut läßt sich die Störung beseitigen, Kochsalzinfusionen beschleunigen die Wiederherstellung, ohne die unmittelbare Veränderung zu bessern. Aus allem darf wohl geschlossen werden, daß auch beim Kaninchen eine acidotische

Blutbeschaffenheit bei Anämien nur dann auftritt, wenn sich Sauerstoffmangel ausgesprochen bemerkbar macht. Die bei Anämien auftretende Dyspnoe wird also primär durch Sauerstoffmangel hervorgerufen.

Bei Polyocythämie stellte Hürter in einem Falle normale Sauerstoffsättigung und normalen Kohlensäuregehalt des Arterienblutes, Lundsgaard (307) dieselben Verhältnisse im Venenblute fest, während der Fall von Campbell, Hunt und Poulton (71) ein unzureichend mit Sauerstoff gesättigtes Arterienblut aufwies. Straub und Meier (444) fanden bei zwei Fällen mit 151 bzw. 145% Hämoglobin einen ganz auffallend steilen Anstieg der Kohlensäurebindungskurve, die deshalb bei niedrigen Kohlensäurespannungen unterhalb des Normalbezirkes liegt, um bei hohen Kohlensäurespannungen bis an den obersten Rand des normalen Bindungsbezirkes heranzureichen. Dieser abnorm stark gepufferte Verlauf ist auf den Hämoglobinreichtum des Blutes zu beziehen und offenbar in derselben Weise in dem hämoglobinreichen Blute des Neugeborenen nachweisbar [Ylppö (476), Hasselbalch (190)]. Durch die niedrige Lage des Anfangsteils der Bindungskurve kann eine Acidose des Blutes vorgetäuscht werden. Dementsprechend fanden Campbell und Poulton (70) in einem derartigen Falle bei einer Kohlensäurespannung von 40 mm eine Kohlensäurekapazität von nur 38,5 Vol.-%. Obwohl die Kohlensäurespannung des Arterienblutes nur 33,5 mm betrug, war doch die Reaktion recht sauer, $p_H = 7,26$. Auch Campbell, Hunt und Poulton (71) berichten von einer analogen Beobachtung (demselben Falle?). Ernstliche klinisch in Erscheinung tretende Atemstörungen werden durch diese geringen Abweichungen vom normalen Verhalten nicht hervorgerufen.

Bei einer akuten lymphatischen Leukämie, deren Arterienblut Harrop (175) untersuchte, war der Hämoglobingehalt so erniedrigt, daß das Blut nur 3,31 Vol.-% Sauerstoff fassen konnte. Die Sauerstoffsättigung war nicht ernstlich herabgesetzt. Bei einer myelogenen Leukämie mit schwerer Anämie fanden Means, Bock und Woodwell (327) eine sehr hohe Lage der Kohlensäurebindungskurve, die bei 40 mm Spannung 61 Vol.-% Kohlensäure band. Die Reaktion des Arterienblutes war normal, doch ziemlich alkalisch, $p_H = 7,39$.

VII. Atemstörungen durch Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute.

1. Säure- und Laugenvergiftung.

Die Wirkung der Säurevergiftung auf Blutzusammensetzung und Atmung wurde durch die klassische Arbeit von Walter (463) aus dem Laboratorium von Schmiedeberg in ihren wesentlichen Zügen vollkommen geklärt. Er benützte den absoluten Kohlensäuregehalt des Arterienblutes als Maßstab für den Alkaligehalt. Wurde Kaninchen mehr als 0,7—0,8 g HCl pro Kilogramm Körpergewicht stomachal einverleibt, so trat eine tödlich endende Säurevergiftung auf. Zuerst kommt es zu Steigerung der Atemfrequenz, dann werden die einzelnen Atembewegungen tiefer, mühsamer, unter heftigem Flankenschlagen. Das Tier verliert die Fähigkeit, sich frei fortzubewegen und verharrt

ruhig in seiner Lage. Von da ab vergeht bis zum Tode noch etwa eine Viertelstunde. Während dieser Zeit verschwindet der dyspnoische Charakter der Atmung, die Herzaktion ist kaum mehr wahrnehmbar, das Tier kollabiert, der zur Erde gesunkene Kopf kann nicht mehr gehoben werden, die oberflächlich und schwach gewordenen Atemzüge sistieren. Der gleichzeitig im Carotisblute bestimmte Kohlensäureprozentgehalt ergibt beim Normaltier 24—28 Vol.-%, während er auf der Höhe der Säurevergiftung auf 16,4, 11,2, 8,8, ja auf 2,5 bis 2,9 Vol.-% gefallen war. Walter schloß aus seinen Versuchen, daß infolge der Alkaliverminderung im Blute sich zuerst eine Reizung und dann eine Lähmung des Atemzentrums einstellt. Die Beobachtungen Walters und vor allem die Technik der Kohlensäurebestimmung im arteriellen Blute können auch den strengsten modernen Anforderungen genügen. Dem von Walter geschilderten Bilde der Säurevergiftung ist seitdem kaum mehr ein wesentlich neuer Gesichtspunkt hinzuzufügen. Schon Walter fiel es auf, daß beim Hunde eine Alkalientziehung durch die Säure nicht annähernd in dem Maße zustande kommt wie beim Kaninchen. Zur Neutralisation der Säure beim Hunde kommt vor allem Ammoniak in Frage, das der Carnivore reichlicher bilden kann als der Herbivore. Dementsprechend fand Walter auch beim Hunde eine sehr bedeutende Vermehrung des Harnammoniaks. Lehmann (282) hat nach intravenöser Einspritzung von Phosphorsäure bei Kaninchen gleichartige Erscheinungen beobachtet und kommt auf Grund dieser Versuche zu einer annähernd richtigen Formulierung der Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Löwy und Münzer (296) haben dann zuerst bei Säurevergiftungen neben der Gasanalyse des Arterienblutes das heute noch gebräuchliche tonometrische Verfahren ausgebildet. Alle ihre Versuche zeigten gesetzmäßig, daß bei Vergiftung mit Salzsäure wie mit Phosphorsäure die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes in hohem Maße herabgesetzt ist. Jaquet (252) hat als erster den Einfluß von genau dosiertem Säurezusatz zum Blute in vitro untersucht, um planmäßig die Beziehungen der drei variablen Blutalkaleszenz, Menge und Spannung der Blutkohlensäure zueinander zu ermitteln. Er fand, daß der Säurezusatz einen für die Verhältnisse der Kohlensäurespannung und Kohlensäurebewegung irrelevanten Teil des Alkali, den er Alkalireserve nennt, vermindert und damit natürlich auch das an dieses Reservealkali relativ fest gebundene Quantum Kohlensäure. Straub und Meier (443) fanden bei ähnlichen Versuchen, daß die Senkung der Kohlensäurebindungskurve von Blut und Serum nach Säurezusatz in vitro nicht genau der molaren Konzentration der zugesetzten Säuremengen entspricht, sondern geringer ist. Sie erklären dies dadurch, daß ein Teil der zugesetzten Säure offenbar an Eiweiß in irreversibler Form gebunden wird. Haggard und Henderson (158) bestimmten dann bei Hunden nach intravenöser Injektion nicht nur den Verlauf der Kohlensäurebindungskurve, sondern gleichzeitig auch die Lage des Arterienpunktes, sie vereinigten also die beiden Bestimmungen, die Löwy und Münzer einerseits, Walter andererseits getrennt ausgeführt hatten. Sie fanden, daß der Kohlensäuregehalt des Arterienblutes nach Säureinjektion der Senkung der Bindungskurve entsprach, so daß die aktuelle Reaktion gewahrt wurde. Die Überventilation brachte also eine volle Kompensation der durch Salzsäure hervorgerufenen Acidose. Nur wenn rasch große Säuremengen eingespritzt werden, versagt die Kompensation, die Reaktion verschiebt sich nach der sauren Seite. Nach Abstellen der

Säureinfusion wird die Blutzusammensetzung ziemlich rasch wieder vollkommen auf den Normalwert gebracht. Es ist schon oben ausgeführt, daß diese Kompensationseinrichtung bei Hunden besser ausgebildet ist als bei Kaninchen. Die Versuche ergaben weiter, daß leicht mit Säure vergiftete Tiere, deren Kohlensäurebindungskurve herabgesetzt war, durch stärkere Ventilation zunächst die Reaktion unschwer auf der Norm halten konnten. Sobald man aber der Einatmungsluft mäßige Kohlensäuremengen zusetzte, die ein normales Tier durch Überventilation leicht bewältigen kann, gingen die mit Säure vorbehandelten Tiere zugrunde, da sie nicht so stark atmen konnten, um die doppelte Belastung durch Salzsäure und Kohlensäure zu neutralisieren. Fleisch (121) fand bei Kaninchen nach Infusion von Monophosphat in die Blutbahn eine leichte Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite von $p_H = 7{,}3$ auf 7,16, von 7,42 auf 7,32, trotz Senkung der Kohlensäurespannung, also keine volle Kompensation. Wird die Salzsäure nicht zu rasch injiziert, so verteilt sie sich nach Prentice, Lund und Harbo (387) im Körper, dessen ganze Alkalireserve zur Neutralisation herangezogen wird. Die Höchstmenge ertragener HCl betrug 10,6 mal so viel als die Neutralisation des Plasma in vitro erlauben würde und doch war noch eine Alkalireserve von 0,005 ccm im Plasma vorhanden. Nach Goto (142) ist das Kaliumphosphat der Muskeln und das Calciumcarbonat der Knochen die erste Alkalireserve, die aufgebraucht wird. Beobachtungen am Menschen über die Folgen schwerer Mineralsäurevergiftung auf die Atmungsregulation liegen nicht vor. Die direkten Folgen der Verätzung am Verdauungsrohr überwiegen im klinischen Krankheitsbilde. Doch müssen sich beim Menschen ganz ähnliche Verhältnisse ergeben wie im Tierexperiment. Jedenfalls läßt sich durch Ammoniumchloridzufuhr per os dieselbe Blutveränderung erzielen wie durch Säurevergiftung am Tier. Die Bindungskurve und die Kohlensäurespannung sinken stark, die Blutreaktion wird etwas nach der sauren Seite verschoben, von $p_H = 7{,}32$ auf 7,18 [berechnet nach J. B. S. Haldane (168)]. Bei so schwerer Säurevergiftung reicht also auch beim Menschen die Kompensation durch Überventilation nicht vollkommen aus.

Schon immer war es aufgefallen, daß durch Laugeninjektion in die Blutbahn meist nur eine recht geringe Herabsetzung der Ventilationsgröße hervorgerufen wird. Nach Haggard und Henderson (158) erklärt sich dies jedoch daraus, daß schon eine recht geringe Verminderung der Respirationsgröße genügt, um die Kohlensäurespannung stark in die Höhe zu treiben. Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes steigt entsprechend der injizierten Laugenmenge. Zunächst wird die Atmungsgröße nicht ausreichend gesenkt, die Kohlensäurespannung ist zwar etwas, aber nicht der Höhenlage der Bindungskurve entsprechend erhöht, die Reaktion nach der alkalischen Seite verschoben. Während der Beseitigung des überschüssigen Alkali aus der Blutbahn kehrt die Reaktion sehr früh zur Norm zurück. Genau dasselbe Verhalten läßt sich am Menschen nach Zufuhr reichlicher Mengen von Natr. bicarbonicum per os nachweisen, wie sich aus den Bestimmungen von Davies, Haldane und Kennaway (87) berechnen läßt.

Praktisch spielen die Versuche mit akuter Zufuhr großer Mengen von sauren oder basischen Valenzen in der menschlichen Pathologie nur selten eine wesentliche Rolle, weil der Angriff auf die Neutralitätsregulation des Körpers selten so plötzlich erfolgt, daß er nicht durch die gut ausgebildeten Regulationsmechanismen

abgeschlagen werden könnte. Wo auf diesem Wege, durch Zufuhr von außen her, die Reaktion des Körpers gestört wird, weist dies fast immer auf eine Störung der Regulationseinrichtungen hin. Dennoch sind die Versuche der Wirkung von Säure und Laugenvergiftung für die menschliche Pathologie von grundlegendster Bedeutung, weil bei vielen Stoffwechselkrankheiten Störungen auftreten, denen die Beeinträchtigung des Säure-Basen-Gleichgewichtes wesentliche Züge aufprägt. Manche bei diesen Krankheiten klinisch beobachteten Erscheinungen lassen sich nur auf dem Boden der Säure- bzw. Laugenvergiftung vollkommen verstehen.

2. Die diabetische Acidose.

Die Ähnlichkeit der von Kußmaul geschilderten Erscheinungen des Coma diabeticum mit dem Verlaufe der Symptome beim säurevergifteten Kaninchen hat Naunyn dazu veranlaßt, das Wesen der diabetischen Intoxikation in einer Acidose der Körpergewebe zu suchen. Unter Acidose versteht Naunyn das Eindringen nicht flüchtiger Säuren, die der schwächeren Kohlensäure Alkali wegnehmen und dadurch Kohlensäure aus dem Körper verdrängen. Ob die Erscheinungen des diabetischen Komas ausschließlich durch die Säurenatur der bei Diabetes auftretenden intermediären Stoffwechselprodukte hervorgerufen werden, oder ob diesen Substanzen außerdem noch eine spezifische Wirkung zukommt, ist nicht endgültig entschieden. Jedenfalls aber ist es für die Prognose und Therapie der Zuckerkrankheit von ausschlaggebender Bedeutung, über die Menge der im Körper vorhandenen sauren Produkte ständig unterrichtet zu sein. Die Verfolgung der Ammoniak- und Ketonkörperausscheidung im Urin vermochte die gewünschten Aufschlüsse jedoch nicht ausreichend zu geben, weil sie der Schwere der klinischen Erscheinung nicht durchweg parallel verläuft und manchmal gerade unmittelbar vor dem Ausbruch des Komas zurückgeht. Es kommt ja für die Körperfunktionen nicht auf die Säuren an, die mit dem Urin ausgeschieden, sondern gerade auf die, welche noch im Körper enthalten sind. Die Ähnlichkeit der Kußmaulschen großen Atmung im Coma diabeticum mit den bei Säurevergiftungen beobachteten Atemstörungen lenkte die Aufmerksamkeit auf die Wirkung der im Blute zirkulierenden Säuren, die sich in einer Beeinflussung der Atmungsregulation äußert. Gelingt es, die Änderung der Atmungsregulation messend zu verfolgen, so stellt man damit quantitativ eine besonders in die Augen fallende Funktionsstörung der diabetischen Acidose an einem hochgradig empfindlichen Erfolgsorgan, dem Atemzentrum fest. Wenn man annehmen darf, daß dessen Empfindlichkeit konstant bleibt, wie das für die Säurevergiftung bis zu hohen Graden der Vergiftung tatsächlich der Fall ist, so ist mit der Messung der Atmungsregulation ein genauer quantitativer Ausdruck des Grades der Acidose gewonnen. Bald nach der Ausbildung und Begründung der Haldaneschen Methode der Alveolargasanalyse haben deshalb Beddard, Pembrey und Spriggs (38, 39, 40) solche Bestimmungen an acidotischen Zuckerkranken aufgenommen und über ihre Beobachtungen nicht nur bei diabetischem Koma, sondern auch bei einigen andern schweren Fällen ohne komatöse Symptome 1903, 1904 und 1908 berichtet. Ihre Alveolargasanalysen haben sie kontrolliert durch Gasanalysen im Blut, durch Alkalinitätstitration im Serum, durch Bestimmung des Verhältnisses von Ammoniakstickstoff

zu Gesamtstickstoff im Urin und durch Experimente über die Lungenventilation und über den Einfluß der Einatmung von Kohlensäure und von Sauerstoff. Im Koma fanden sie Werte der alveolaren Kohlensäurespannung bis herab zu wenig über 8 mm Hg (1,16°/$_0$). Trotzdem war das Blut bei höheren Kohlensäuredrucken imstande, reichliche Kohlensäuremengen aufzunehmen. Straub (433 und 435) hat dann 1911 und 1913 über Alveolargasanalysen bei Diabetikern berichtet, wobei er sich auf ca. 800 Einzelbestimmungen bei 33 Zuckerkranken stützen konnte. Nach Kohlehydratentziehung fand er beim Diabetiker die auch beim Gesunden auftretende Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung stärker ausgesprochen, bei Fortsetzung der kohlehydratfreien Kost wird das Ausgangsniveau später wieder erreicht als beim Gesunden. Grad und Dauer der Senkung gehen der Schwere der diabetischen Störung annähernd parallel. Bei schweren Graden von Acidose erreicht die Kohlensäurespannung die normale Höhe nicht oder nur vorübergehend wieder. Es treten starke Schwankungen der Kohlensäurespannung ein, wenn der Körper um seinen Alkalibestand kämpft. Mit zunehmender Acidose sinkt die Kohlensäurespannung mehr und mehr ab und erreicht im Koma sehr tiefe Werte, deren niedrigster bei Straub 11 mm betrug. Mit der Höhe der gleichzeitig quantitativ bestimmten Ketonurie verläuft die Kohlensäurespannung nicht immer gleichsinnig. Werden die gebildeten Ketonkörper alsbald ausgeschieden, so bleibt die Kohlensäurespannung hoch, nur die Ketonurie steigt. Werden die gebildeten Säuren retiniert, so sinkt die Kohlensäurespannung, die Ketonurie bleibt auf ihrem bisherigen Niveau oder fällt ab. Bei teilweiser Ausscheidung der Ketonkörper ändern sich beide Kurven entsprechend. Die Ketonurie hängt nicht nur von der Ketonkörperbildung, sondern auch von der Ausscheidungsfähigkeit der Nieren ab, die in der Ausscheidungsfähigkeit für Salze überhaupt ihre Grenze findet. Ein plötzliches oder allmähliches Versagen der Ausscheidungsfähigkeit der Nieren ist für den Körper besonders bedrohlich und kann unmittelbar das Koma herbeiführen. Weder die Verfolgung der Ketonurie allein, noch der Kohlensäurespannung allein gibt Auskunft über den Grad der Ketonkörperbildung. Erstere zeigt die Menge der Ketonkörperausscheidung, letztere die der Ketonkörperretention an. Beide Methoden zusammen dagegen lassen einen Schluß auf das Maß der Ketonkörperbildung zu. Für die dem Diabetiker drohenden Gefahren ist nicht sowohl die Höhe der Ketonurie, als die Menge der im Körper enthaltenen Säuren maßgebend, die aus Alveolargasanalysen erschlossen werden kann. Die Bestimmung der alveolaren Kohlensäurespannung beim Diabetiker ist also ein rasch ausführbares und sehr zuverlässiges Maß des Grades der Acidose. Durch Alkalizufuhr läßt sich sinkende Kohlensäurespannung in die Höhe treiben. Versagt die Neutralisation, so sinkt die Kohlensäurespannung trotz Alkalizufuhr. Zufuhr der meisten Kohlehydrate — Brot, Traubenzucker, Kartoffel — erhöht pathologisch erniedrigte Kohlensäurespannung. Fridericia (130, 131) fand 1913 bei acht schweren Fällen von Diabetes ein reziprokes Verhältnis der alveolaren Kohlensäurespannung und des Harnammoniaks fast konstant nachweisbar und hält deshalb ebenfalls die Alveolargasanalyse für sehr geeignet zur Erkennung der Höhe der Acidose. Auch Lauritzen (277, 278) (1914) sieht in der Untersuchung der alveolaren Kohlensäurespannung einen wirklichen Fortschritt, wenn es gilt, sich schnell eine Diagnose zu verschaffen. Zur Differentialdiagnose von Koma gegen Fieber, Dyspepsie mit Erbrechen,

akute Gehirnstörungen oder urämische Symptome ist diese Untersuchung nach seiner Meinung ein guter Wegweiser, bezüglich der Urämie ist Lauritzen jedoch im Irrtum. Auch Kennaway, Pembrey und Poulton (258) berichten 1914 über Ergebnisse, die die Angaben von Straub bestätigen. In der Bestimmung der alveolaren Kohlensäurespannung nach Haldane sehen sie deshalb den besten Führer für Prognose und Therapie des Diabetes. Ein Wert unter 25 mm ist von ernster Bedeutung und ein Wert unter 20 mm zeigt an, daß Koma droht. Bestimmungen der Acetonkörper im Urin sind nicht von ebenso großem prognostischem Werte. Schwankungen des absoluten Gehalts gehen nicht parallel der alveolaren Kohlensäurespannung und geben keine Anzeige des drohenden Komas. Auch Rathery und Bordet (388) sprechen sich auf Grund analoger Befunde sehr befriedigt über das Verfahren aus. Porges, Leimdörfer und Markovici (377) haben schon frühzeitig (1911) die Bestimmung der alveolaren Kohlensäurespannung ebenfalls zur Beurteilung des Grades der Acidose verwendet. Doch bedienten sie sich des Verfahrens von Plesch zur Ermittlung der Kohlensäurespannung im Venenblute. Bei diabetischer Acidose fanden sie auch im Venenblute die Kohlensäurespannung herabgesetzt, durch Sodazufuhr ließ sie sich wieder erhöhen.

Wieweit das Atemzentrum bei der diabetischen Acidose tatsächlich imstande ist durch entsprechende Einstellung der Kohlensäurespannung die Blutreaktion konstant zu erhalten, kann nur durch Blutuntersuchungen entschieden werden. Erstaunlicherweise liegen über dieses naheliegende Problem bisher nur außerordentlich spärliche Mitteilungen vor. Minkowski (338) hat schon 1888 den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes bei einem Diabetiker bebestimmt und fand ihn stark, auf 17,04%, später im Koma sogar auf 3,34% herabgesetzt. Sonne und Jarlöv (427) haben bei drei Diabetikern Kohlensäurebindungskurven ermittelt, zwei acidotische Fälle hatten erhebliche Hypokapnie des Blutes. Bei 40 mm Spannung band es 37,1, 32,9 bzw. 41,1 Vol.-% CO_2. Der dritte Fall hatte infolge reichlicher Alkalitherapie ein hyperkapnisches Blut mit 59,3 Vol.-% CO_2 bei 40 mm Spannung. Means, Bock und Woodwell (327) teilen drei Bindungskurven eines Falles mit schwerer Acidose mit, deren erste unmittelbar bei Beginn der Behandlung außerordentlich tief liegt. Bei 40 mm Spannung bindet das Blut nur 28 Vol.-% Kohlensäure. Nach einem Hungertage ist die Bindungsfähigkeit etwas, auf 31 Vol.-%, nach drei weiteren Tagen bis auf 40 Vol.-% angestiegen. Da die alveolare Kohlensäurespannung entsprechend auf 14,6, 20,5 und 26,8 mm herabgesetzt war, hielt sich die Blutreaktion im normalen Bereich. Sie berechnet sich zu $p_H = 7,34$, 7,30 und 7,38. Trotz der tiefen Senkung der Bindungskurve kam also das Atemzentrum seiner Aufgabe voll nach. Van Slyke, Stillmann, Cullen und Fitz (416) haben die Alkalireserve des Venenblutplasmas bestimmt. Strauß (456) bringt die Bindungskurven von zwei Zuckerkranken, von denen einer keine Ketonkörper ausschied und eine eukapnische Bindungskurve hat, während der andere mit reichlicher Ketonurie eine stark hypokapnische Bindungskurve hat, die bei 40 mm Spannung nur ca. 27 Vol.-% CO_2 bindet. Die zugehörige Kohlensäurespannung ist nicht berichtet. Zur Ergänzung teile ich einige ältere eigene Beobachtungen mit, die wir bisher nicht veröffentlicht haben.

R. Diabetes mellitus mit Ketonurie. 3. 7. 19.

CO_2-Spannung	25,0	57,1	127,8	
CO_2-Kapazität	42,7	57,1	67,8	Eukapnie
	42,0		68,7	

Schn. Diabetes mellitus gravis. Geringe Acetonurie. 10. 9. 17. Dritter Gemüsetag.

CO_2-Spannung	12,4	42,8	186,7	Eukapnie
CO_2-Kapazität	41,7	58,0	87,4	Alveolare CO_2-Spannung 40,8
			90,0	p_H regul. = 7,30.

R. Diabetes mellitus. Leichte Ketonurie. 11. 5. 17. Zweiter Gemüsetag.
Bei Spannung 40,5 mm faßt das Blut 53,9; 54,0; 54,6; 53,5; 53,0 Vol.-% CO_2. Alveolare CO_2-Spannung 43,2 . p_H regul. 7,32.

Derselbe nach strenger Kost mit 100 g Fleisch. 19. 5. 1917.

CO_2-Spannung	23,1	30,4	Eukapnie
CO_2-Kapazität	38,4	43,8	Alveolare CO_2-Spannung 31,8
	38,1	43,8	p_H regul. = 7,36.

St. Schwere diabetische Acidose. Durch Natr. bicarbonicum intravenös gebessert. 29. 11 1917.

CO_2-Spannung	11,8	31,5	62,2	141,8	Starke Hypokapnie
CO_2-Kapazität	25,8	36,0	44,5	56,8	Alveol. CO_2-Spannung 22,0
		35,7			p_H regul. = 7,40.

B. Diabetes gravis. 23. 6. 1917. Strenge Kost mit 100 g Fleisch.

CO_2-Spannung	19,9	28,7	37,6	46,4	Eukapnie
CO_2-Kapazität	37,5	43,2	46,6	47,7	Alveol. CO_2-Spannung 31,3
					p_H regul. = 7,39.

Derselbe Fall im Koma. 21. 7. 1917.

CO_2-Spannung	13,3	30,7	Stärkste Hypokapnie
CO_2-Kapazität	14,5	18,4	Alveolargasanalyse unmöglich.

Ein vor kurzem von Endres analysierter Fall gibt noch schwerere Hypokapnie: Coma diabeticum:

CO_2-Spannung	25,7	46,1	66,1	87,0	Alv. CO_2-Spannung 14 mm
CO_2-Kapazität	10,8	13,1	17,6	14,4	p_H regul. = 7,066.

10 Stunden nach intravenöser Infusion von 800 ccm $3^1/_2$%iger Na_2CO_3-Lösung war die Bindungskurve nicht höher:

CO_2-Spannung	47,6	68,6
CO_2-Kapazität	14,7	16,7

Der Exitus letalis trat ca. 12 Stunden später ein. Besonders bemerkenswert ist die starke Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite bei der ersten Bestimmung.

Die Kurven zeigen, daß in der Tat die Blutreaktion sich in allen Fällen außer dem im Koma analysierten letzten innerhalb der normalen Grenzen hält und im ganzen eher die Neigung zu ziemlich alkalischen Werten aufweist, indem die Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung schon deutlich ist, wenn die Bindungskurve noch innerhalb des Normalbezirkes gelegen ist. Für die untersuchten Fälle ist jedenfalls die Blutreaktion gewahrt und die alveolare Kohlensäurespannung ohne weiteres als Maß des Grades der Acidose verwendbar. Davies und seine Mitarbeiter (89) fanden bei vier Diabetikern, von denen zwei präkomatös waren, nach Insulininjektionen einen Anstieg der Kohlensäurekapazität des Blutes. Hendrix und Crouter (227) stellten fest, daß bei pankreasdiabetischen Hunden die Alkalireserve am ersten und zweiten Tag nach der Exstirpation noch normal ist und erst später auf evtl. sehr niedrige Werte abfällt.

Bei der diabetischen Acidose finden sich also ganz dieselben Verhältnisse der Atmungsregulation wie bei der experimentellen Säurevergiftung. Soweit

die bisherigen spärlichen Befunde eine Aussage gestatten, wird die Blutreaktion bis ins Endstadium gewahrt. Die Bestimmung der alveolaren Kohlensäurespannung ist demnach ein bequemes, rasches und zuverlässiges Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Acidose des Blutes beim menschlichen Diabetes.

3. Die urämische (hämatogene) Dyspnoe der Nierenkranken.

Die große Ähnlichkeit der im urämischen Koma mancher Nierenkranken beobachteten Atemstörungen mit der großen Atmung des Coma diabeticum ließ daran denken, daß beiden Arten der Atemstörungen eine gemeinsame Ursache zukomme, daß auch diese urämische Atemstörung auf einer Verschiebung im Säure Basen-Gleichgewicht des Blutes beruhe. Diese Vermutung erhielt eine gewisse Stütze durch die Tatsache, daß von Jaksch (250), sowie später Brandenburg (60) die Titrationsacidität des Venenblutes bei Urämischen herabgesetzt fanden. Die Titrationsmethode des Blutes galt jedoch mit Recht für so wenig entscheidend, daß diese Befunde so gut wie keine Beachtung fanden. Straub und Schlayer (434) konnten dann durch Alveolargasanalysen nach Haldane bei Urämischen ein Sinken der Kohlensäurespannung nachweisen, die bei besonders schweren Fällen so hochgradig war wie im diabetischen Koma. Als niedrigster Wert wurde eine alveolare Kohlensäurespannung von 11,2 mm Hg gemessen. Inanition konnte als Ursache dieser Erscheinung ausgeschlossen werden, denn gerade die tiefsten Werte wurden bei einem Kranken gefunden, der bis zum Tode reichlich Nahrung aufnahm und nicht unter Erbrechen litt. Ketonurie bestand bei den Kranken nicht. Straub und Schlayer nehmen deshalb bei ihren Kranken das Vorliegen einer Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes an, deren Ursache sie in der Nierenerkrankung suchen. Sie stellen deshalb an die Spitze ihrer Darstellung die Frage: Die Urämie eine Säurevergiftung? Gleichzeitig beobachteten Porges und Leimdörfer (377) eine Senkung der Kohlensäurespannung des Venenblutes durch Alveolargasanalysen nach Plesch. Während Nephritiden ohne Zeichen von Niereninsuffizienz normale Kohlensäurespannung aufwiesen, fand sich eine herabgesetzte Kohlensäurespannung bei Fällen mit dekompensierter Nierenleistung, wobei mit Besserung der Symptome die Kohlensäurespannung zur Norm zurückkehrte. Sie kommen deshalb zu dem Ergebnis, daß die Säureretention, kenntlich an herabgesetzter Kohlensäurespannung, bis zu einem gewissen Grade von der Ödembildung unabhängig ist, dagegen den urämischen Symptomen parallel zu gehen scheint. Das Sinken der alveolaren Kohlensäurespannung bei Nierenkranken wurde seitdem verschiedentlich bestätigt u. a. von Poulton und Ryffel (386) und von Rathery und Bordet (388) mit der Methode von Haldane, von Peabody (358) und von Begun und Münzer (42) mit der Methode von Plesch (371). Gegen die Deutung, die Straub und Schlayer sowie Porges und Leimdörfer ihren Befunden geben, haben jedoch Begun und Münzer entschiedenen Widerspruch erhoben. Letztere weisen mit Recht darauf hin, daß die Senkung der Kohlensäurespannung nur dann als Maß der Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes gelten könne, wenn nachgewiesen sei, daß die Blutreaktion nicht verändert ist, daß also das Atemzentrum die Kohlensäurespannung nur als Reaktion auf eine drohende Verschiebung der Wasserstoffzahl herabsetzt. Während sie als die Methode, die die Frage endgültig entscheiden würde, die aerotonometrische

Methode von **Löwy** und **Münzer** bezeichnen, haben sie selbst ihren Widerspruch doch auf eine andere Weise begründet, nämlich durch Beobachtung der Ausscheidungsvorgänge im Urin.

Begun und **Münzer** wandten ihre Aufmerksamkeit der im Urin ausgeschiedenen Ammoniakmenge und dem Verhältnis des Ammoniakstickstoffs zum Gesamtstickstoff, der Ammoniakzahl, zu. Im Gegensatz zu den beim Diabetes beobachteten Verhältnissen fanden sie nun bei Nierenkranken Verminderung der alveolaren Kohlensäurespannung bei gleichzeitig verminderter Ammoniakausscheidung. Daraus schließen sie auf ein Unvermögen der Nierenkranken zur Bildung bzw. Abspaltung von Ammoniak und nehmen deshalb bei diesen Kranken das Vorliegen einer relativen Acidose an infolge dieses Basenmangels. „Deshalb müssen zur Neutralisation der im Stoffwechsel entstehenden sauren Produkte von vorneherein jene so lebenswichtigen Körper herangezogen werden, die sonst die in den Geweben entstehende CO_2 binden und abtransportieren. Dies bedeutet eine Verminderung der vorhandenen Alkalireserve, einen Basenmangel." Wir vermögen keinen so grundsätzlichen Gegensatz beider Auffassungen anzuerkennen, wie **Begun** und **Münzer** meinen. Über die Natur der Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes bei Urämischen war ja auf Grund der Alveolargasanalyse keine Aussage gemacht worden. Vielmehr war gerade das messend verfolgt worden, was **Begun** und **Münzer** als vorliegend annehmen, nämlich die Veränderung des zur Kohlensäurebindung verfügbaren Basenbestandes. Aber die Darstellung von **Begun** und **Münzer** geht an dem Kerne der ganzen Frage vorbei, nämlich an der Aufklärung, was denn der Ausfall der Ammoniakausscheidung mit dem Nierenleiden zu tun hat. Die Verhältnisse bei dem Nierenkranken unterscheiden sich ja, wenn man in beiden Fällen analoge Blutveränderungen annimmt, dadurch grundlegend von denen des Zuckerkranken, daß zwischen Blut und Urin beim Diabetiker eine gesunde und leistungsfähige, beim Nierenkranken eine schwergeschädigte Niere eingeschaltet ist. Der Gedanke mußte sich aufdrängen, daß das Fehlen einer vermehrten Ammoniakmenge im Harn des Nierenkranken auf einer Ausscheidungsinsuffizienz der kranken Niere beruht und daß gerade diese Ausscheidungsinsuffizienz für die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes verantwortlich ist. Ein Versuch von **Begun** und **Münzer** ist in diesem Punkte sehr lehrreich. Der Gesunde vermag per os zugeführte Salzsäure prompt im Urin unter starker Mehrproduktion von Harnammoniak auszuscheiden, ohne daß sich die alveolare Kohlensäurespannung ändert. Beim Nierenkranken zieht sich die Ausscheidung der mehrzugelegten Salzsäure in dem mitgeteilten Beispiele über sechs Tage hin und das Harnammoniak steigt nur ganz unbedeutend an. Die Retention der sauren Valenzen aber macht sich in einer deutlichen Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung merkbar. Statt mit **Begun** und **Münzer** auf eine Unfähigkeit zur Ammoniakbildung zu schließen, müssen wir diese Beobachtung vielmehr als den Ausdruck der Ausscheidungsstörung in den Nieren betrachten. Wo die Niere die Fähigkeit zu regulatorischer Beseitigung der zugeführten sauren Valenzen eingebüßt hat, kann eine Mehrzufuhr saurer Valenzen nur durch Beanspruchung der Alkalireserve des Körpers kompensiert werden und dies drückt sich im Sinken der alveolaren Kohlensäurespannung aus. Daß der Fehler nicht an der Ammoniakbildung liegt, die eine Neutralisation mehrzugeführter Säure unmöglich machen würde, geht auch daraus hervor, daß die kranke Niere sich einer Basenbelastung

gegenüber genau so insuffizient erweist. Dies ergibt sich aus dem Ausfall der Alkalitoleranzprobe [Sellards (404), Palmer (348), Peabody (358)]. Gibt man Gesunden alle zwei Stunden je 5 g Natr. bicarbonicum per os, so wird spätestens nach der zweiten Gabe der Urin alkalisch gegen Lackmus. Bei Nierenkranken muß man bis zu 80 g Natr. bicarbonicum geben, ehe der Urin alkalisch wird. Bei solchen, bei denen bis zu 35, ja bis zu 50 g erforderlich sind, ehe der Urin alkalisch wird, kann die alveolare Kohlensäurespannung auf normalen Werten gehalten werden. Offenbar sind unter diesen Verhältnissen nur bestimmte Gewebe, nicht aber das Blut an Alkali verarmt. Bei den Fällen aber, bei denen mehr als 50 und bis zu 80 g Natr. bicarbonicum gegeben werden müssen, ehe der Urin alkalisch wird, ist auch die Kohlensäurespannung der Alveolarluft unter den normalen Wert herabgesetzt. Wenn auch bei vielen Fällen von Nierenstörung diese Alkaliretention sich dadurch erklärt, daß es zur Auffüllung einer verminderten Alkalireserve des Körpers verbraucht wird, so kann diese Erklärung doch keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen. Denn dieselbe Unfähigkeit, die Harnreaktion stark nach der alkalischen Seite zu verschieben, findet sich als Zeichen einer Niereninsuffizienz auch dann, wenn keine acidotische Stoffwechselstörung nachweisbar ist. Vielmehr kann, wie im folgenden gezeigt wird, das Blut eine erhöhte Alkalireserve besitzen, wenn ein Basenüberschuß zugeführt wird. Durch Darreichung einer Probekost hat dies Beckmann (37) nachgewiesen und damit zugleich ein einfaches Verfahren zur Prüfung der Leistungsfähigkeit der Niere zur Säure- und Basenausscheidung ausgearbeitet. Wird die Urinreaktion nämlich in zweistündigen Proben über den ganzen Tag verfolgt, so weist sie sehr erhebliche Schwankungen auf, die mit der Nahrungszufuhr in Zusammenhang stehen. Bei starkem Überschuß von sauren Valenzen in der Kost wird der Urin alsbald nach der Hauptmahlzeit stark sauer, während sich nach basenreicher Kost seine Reaktion für mehrere Stunden basisch hält oder sogar noch stärker nach der basischen Seite verschiebt. Bei schweren Nierenstörungen fehlt nun die Reaktion auf beide Anforderungen mehr oder weniger vollkommen. Diese Störung der Variationsfähigkeit der Harnreaktion ist analog der Unfähigkeit zur Salzkonzentration, die sich in Fixation des spezifischen Gewichtes und des prozentualen Anteils bestimmter Salze im Urin ausdrückt. Doch braucht fixiertes spezifisches Gewicht und fixierte Harnreaktion nicht gleichmäßig ausgebildet zu sein. Man findet vielmehr auch Störungen der einen, unabhängig von der anderen Funktion. Infolge der Nierenerkrankung kann das Säure-Basen-Gleichgewicht nicht mehr unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung konstant erhalten werden, ein Zustand, den Straub (448, 454) als Poikilopikrie bezeichnet.

Die Verhältnisse liegen jedoch gerade bei Nierenkranken so verwickelt, daß weder die Alveolargasanalysen, noch die Beachtung der Harnverhältnisse allein eine volle Klärung brachten. Glücklicherweise wurde in den letzten zehn Jahren das Blut gerade bei Nierenkranken so sorgfältig auf sein Säure-Basen-Gleichgewicht untersucht wie bei keiner anderen Krankheit. Angeregt durch die Beobachtung von Straub und Schlayer über die Veränderungen der alveolaren Kohlensäurespannung bei Urämie haben Poulton und Ryffel (386) bei vier dyspnoischen Nierenkranken die Sauerstoffbindungskurve des Blutes nach der Methode von Barcroft untersucht und eine deutliche Herabsetzung der Sauerstoffbindungsfähigkeit, eine Meionexie festgestellt. Die Affinitätskonstante K

in Hills Gleichung lag bei diesen Fällen zwischen 1,22 und 1,67, während sie normalerweise zwischen 2,1 und 3,6 liegt. Dies beweist, daß die Blutreaktion dieser Fälle tatsächlich nach der sauren Seite verschoben war und gestattet die Berechnung der aktuellen Reaktion nach der Gleichung von Peters - Barcroft. Auch Straub (436) hatte bei zwei Fällen, über deren alveolare Kohlensäurespannung er zusammen mit Schlayer berichtet hatte, Sauerstoffdissoziationskurven bestimmt. In einem Falle lag die Dissoziationskurve bei alveolarer Kohlensäurespannung im Normalbezirk, die Dissoziationskonstante war 3,0. Doch war diese normale Lage, die auf eine normale Blutreaktion hinweist, nur dadurch erreicht, daß die Kohlensäurespannung auf 27 mm herabgesetzt war. Es bestand also eine durch Überventilation kompensierte Acidose des Blutes. Bei 40 mm Kohlensäurespannung verlief, wie zu erwarten, die Sauerstoffdissoziationskurve stark meionektisch, die Dissoziationskonstante war K = 0,63. Im zweiten Falle verlief die Sauerstoffdissoziationskurve auch bei der niedrigen alveolaren Kohlensäurespannung von 31 mm meionektisch mit einer Dissoziationskonstanten K = 1,50. Die Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung reichte also in diesem Falle nicht hin, um die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute zu kompensieren. Die Meionexie war, wie Poulton und Ryffel feststellten, nicht durch Milchsäure oder Oxybuttersäure hervorgerufen. Der Bluthamstoff war in allen Fällen stark erhöht, doch konnte die Meionexie durch letzteren Umstand nicht hervorgerufen sein. Gleichzeitig stellten Lewis, Ryffel, Wolf, Cotton und Barcroft (285, 286) bei einer Reihe von dyspnoischen Herzkranken dieselben Veränderungen der alveolaren Kohlensäurespannung und Meionexie des Blutes fest. Es handelte sich um ältere Personen mit verschieden hochgradigen Veränderungen am Herzen, den Arterien und Nieren. Oft war periodisches Atmen vorhanden und die Diagnose schwankte zwischen kardialem und renalem Asthma. Die Auffassung der Autoren, der wir uns anschließen, geht dahin, daß dieses Asthma letzten Endes auf die Nierenerkrankung zu beziehen ist. Meist fand sich hoher Blutdruck, der Reststickstoff im Blute war oft, jedoch nicht immer erhöht. Diese Form der Dyspnoe ist scharf von der rein kardialen unterschieden, bei der die Schweratmigkeit durch die Anhäufung von Kohlensäure im Blute hervorgerufen wird.

Der Nachweis einer Meionexie des Blutes bei Nierenkranken war der erste direkte Beweis für eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Ihm folgten bald weitere. Ältere Bestimmungen der Blutreaktion mit der Gaskette hatten keine verwertbaren Ergebnisse geliefert, weil sie ohne Berücksichtigung der Kohlensäure gemacht waren. Peabody (358) sättigte das Blut vor der Prüfung mit der Gaskette mit einer Atmosphäre, die ungefähr 40 mm Kohlensäuredruck besaß und fand die Blutreaktion dabei zum Teil sehr stark, bis auf $p_H = 7{,}04$ nach der sauren Seite verschoben. Auch Peabody fand keine Beziehungen der Reaktion zur Höhe des Reststickstoffs, ja er glaubt nicht einmal Beziehungen zur Dyspnoe finden zu können. Letztere Bemerkung Peabodys zeigt, wie verwickelt die Verhältnisse bei Nierenkranken liegen, denn in der Tat ist es selbstverständlich, daß herabgesetzte alveolare Kohlensäurespannung nur durch Überventilation erreicht werden kann, als deren Maß sie geradezu dienen kann. Später kommt denn auch Peabody (360) von seinem ursprünglichen ablehnenden Standpunkt in dieser Frage zurück und erkennt an, daß „Acidosis“

ein sehr wichtiges Element bei der Erzeugung des klinischen Zustandsbildes ist, wenn es auch nicht als die einzige Ursache der Dyspnoe bei Herz- und Nierenkranken gelten kann. Peabody fand nämlich, daß Kranke mit erniedrigter alveolarer Kohlensäurespannung auf Zusatz von Kohlensäure zur Einatmungsluft schon bei viel niedrigerem Prozentsatz der Kohlensäure ihre Ventilationsgröße verdoppeln müssen als Gesunde. Dies ist tatsächlich nur der selbstverständliche rechnerische Ausdruck dafür, daß ein bestimmter Kohlensäuregehalt der Einatmungsluft eine um so größere Überventilation verlangt, je tiefer die alveolare Kohlensäurespannung gehalten werden muß.

Sonne und Jarlöv (427) bestimmten dann Kohlensäurebindungskurven bei sieben Nierenkranken und einer Anzahl anderer Patienten und fanden abnorme Bindungsverhältnisse nur unmittelbar vor dem Tode. Sie glaubten daraus schließen zu sollen, daß die Reaktion des Blutes überaus konstant ist und daß ein Versagen der Neutralitätsregulation scheinbar nur stattfindet, wenn der Tod nahe bevorsteht. Die urämische Dyspnoe steht nach ihrer Ansicht kaum in einem Falle mit einem erhöhten Säuregrad des Blutes in Verbindung. Straub und Meier (441) traten diesen Angaben alsbald auf Grund ihrer Bestimmungen der Kohlensäurebindungskurven entgegen, die damals ein Material von 32 Nierenkranken umfaßten. Unter diesen Fällen hatten sie 20 mal eine abnorm tiefe Lage der Kohlensäurebindungskurve festgestellt, die in einem Falle so tief lag wie im Coma diabeticum. Aus ihren Bindungskurven haben sie die Wasserstoffzahl des Blutes bei 40 mm Kohlensäurespannung berechnet und eine bei dieser Spannung außerordentlich starke Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite ermittelt. Aus den Zahlen ergibt sich, daß das Blut dieser Nierenkranken bei 40 mm Spannung zum Teil sehr wenig Kohlensäure faßte, im extremsten Falle knapp 18 Vol.-%. Auch bei diesen Fällen bestanden keinerlei Beziehungen zur Höhe des Reststickstoffs. Aus diesen Untersuchungen ließ sich mit Sicherheit der Schluß ziehen, daß „Acidose des Blutes ein häufiges Symptom von Niereninsuffizienz darstellt, das dem Krankheitsbild charakteristische Züge einfügt“. Hypokapnie des Blutes bei Nierenkranken wurde seitdem oft und von den verschiedensten Untersuchern ermittelt. Means, Bock und Woodwell (327) fanden eine besonders tief liegende Bindungskurve bei einem Falle arteriosklerotischer Nephritis mit Prostatahypertrophie und doppelseitiger Pyelonephritis. Bei 40 mm Spannung band dieses Blut etwa 26 Vol.-% Kohlensäure. Nach intravenöser Zufuhr von 175 g Natriumbicarbonat war die Kurve hyperkapnisch geworden und band etwa 64 Vol.-%. Hypokapnie fanden Campbell und Poulton (70) bei einem Fall von Urämie. Auch Strauß, Popescu-Inotesti und Radoslav (456) fanden bei vier Nierenkranken Hypokapnie zum Teil sehr schweren Grades. Kuhlmann (274) geht auf Grund seiner Untersuchungen an acht Nierenkranken mit der Methode von Morawitz-Walker so weit, anzunehmen, daß bei Urämie scheinbar regelmäßig eine Acidose nachgewiesen werden kann.

Bei Fortsetzung ihrer Untersuchungen haben Straub und Meier (446) bei 50 Nierenkranken im ganzen 75 Kohlensäurebindungskurven an verschiedenen Tagen ermittelt (Abb. 14). Sie fanden darunter bei 32 Fällen eine herabgesetzte Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes, eine Hypokapnie oder Acidose im Sinne Naunyns. Und zwar unter zwei vorwiegend tubulären Nierenerkrankungen (Nephrosen) einmal, bei sämtlichen drei untersuchten

Quecksilbernieren, unter acht akuten und subakuten Glomerulonephritiden dreimal, unter 15 chronischen Glomerulonephritiden siebenmal, unter 22 arteriolosklerotischen Nierenerkrankungen neunmal. Als neuer Befund trat hinzu, daß sich bei weiteren fünf Nierenkranken im Gegensatz dazu eine über die Norm erhöhte Kohlensäurebindungsfähigkeit, eine Hyperkapnie des Blutes fand. Da sich unter den untersuchten 50 Fällen neun befanden, bei denen die Nierenschädigung auch nach dem übrigen klinischen Krankheitsbilde als geringfügig bezeichnet werden mußte, zeigten von den 41 Fällen mit erheblichen Nierenstörungen 27, d. h. etwa zwei Drittel aller Fälle ausgesprochene Störung des Gleichgewichts zwischen Säuren und Basen im Organismus. Der Grad der Störung der Eukapnie des Blutes ging mit der Erhöhung des Reststickstoffs im Blute nicht parallel. Die Störung der Eukapnie des Blutes weist auf eine

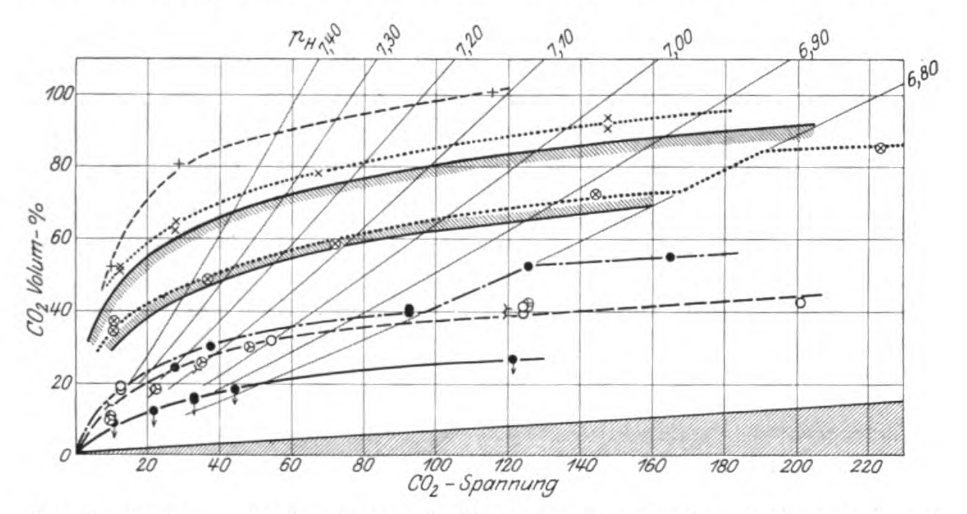


Abb. 14. Kohlensäurebindungskurven des Blutes von Nierenkranken. Nach Straub und Meier. Erklärung wie Abb. 2.

Beeinträchtigung einer lebenswichtigen Nierenfunktion hin. Die Niere ist nicht mehr imstande, Vermehrung der sauren oder basischen Valenzen des Blutes ausreichend rasch durch Ausscheidung der überschüssigen Valenzen im Urin auszugleichen. Die Hypokapnie der Nierenkranken muß zu schweren Störungen der inneren und äußeren Atmung Veranlassung geben und kann so hochgradig werden, daß sie allein mit dem Leben unverträglich wird. Die Hypokapnie bedarf deshalb als solche der Behandlung, die nur bei Kontrolle der Kohlensäurebindungskurve rationell gestaltet werden kann.

Die Reaktion des Atemzentrums auf die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes führt bei Nierenkranken zu verschiedenen Möglichkeiten [Straub und Meier (449)]. Sie wurde durch gleichzeitige Alveolargasanalysen geprüft. Bei leichten Nierenstörungen liegt die aus der Kohlensäurebindungskurve und der alveolaren Kohlensäurespannung ermittelte Blutreaktion ebenso wie bei Gesunden zwischen den Wasserstoffzahlen 7,30 und 7,40 (unter den während des Krieges in Deutschland herrschenden Ernährungsverhältnissen!) und nähert sich 7,33 (Abb. 15). Bei zahlreichen Nierenkranken mit erniedrigter

Kohlensäurebindungskurve (Hypokapnie) ist durch Überventilation die Kohlensäurespannung so weit herabgesetzt, daß die aktuelle Reaktion normal bleibt. Die Hypokapnie ist kompensiert. Für diese Fälle ist also die Gültigkeit der Reaktionstheorie der Atmungsregulation erwiesen. Die Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung entspricht genau dem Grade der Hypokapnie des Blutes. In anderen Fällen von Hypokapnie jedoch bleibt die Überventilation aus oder ist nicht hochgradig genug, um die Hypokapnie völlig zu kompensieren. Die Blutreaktion wird nach der sauren Seite verschoben, namentlich bei den Fällen mit besonders hochgradiger Hypokapnie. So verhält sich auch der Fall von Means, Bock und Woodwell (327) sowie der von Campbell und Poulton (70), bei denen die Lage des Arterienpunktes durch Arterienpunktion ermittelt wurde. Bei diesen Fällen mit Hypokapnie des Blutes ist die Dyspnoe durch die primäre Blutveränderung erklärt. Es handelt sich also um eine hämatogene Dyspnoe. Es erscheint nach Straub und Meier richtig, ausschließlich für diese im Spätstadium als Ausdruck der Niereninsuffizienz auftretende Dyspnoe durch Hypokapnie die Bezeichnung „urämische Dyspnoe“ vorzubehalten.

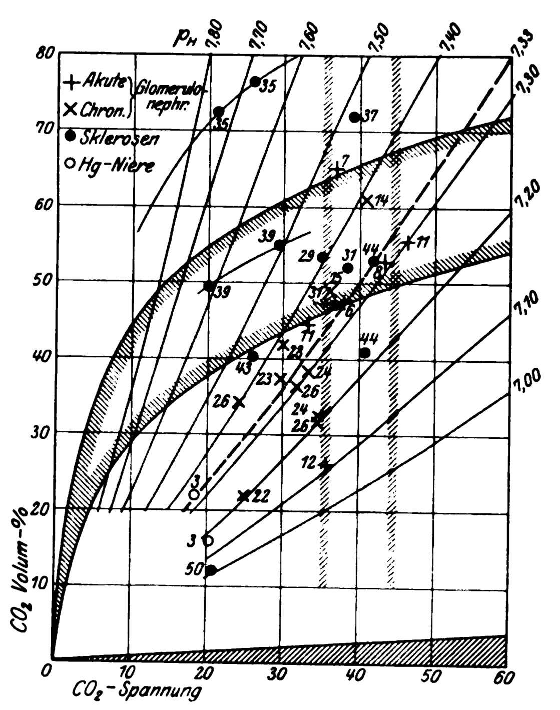


Abb. 15. Lage des Arterienpunktes von Nierenkranken, aus der Kohlensäurebindungskurve und der alveolaren Kohlensäurespannung ermittelt. Nach Straub und Meier.

Diesen Fällen hämatogener Dyspnoe stehen in dem Material von Straub und Meier zahlreiche andere gegenüber, bei denen hochgradige Überventilation mit starker Herabsetzung der Kohlensäurespannung der Alveolarluft besteht, obgleich die Kohlensäurebindungskurve eukapnisch oder sogar hyperkapnisch verläuft. Soweit die alveolare Kohlensäurespannung in diesen Fällen ein Maß der arteriellen Kohlensäurespannung ist, soweit also keine Behinderung des Gasaustauschs in den Lungen vorliegt, ist die Blutreaktion dieser Fälle nach der alkalischen Seite verschoben. Die Überventilation dieser Fälle ist demnach im Gegensatz zu der hämatogenen als centrogene aufzufassen. Über ihr Zustandekommen wird bei Besprechung der centrogenen Ventilationsstörungen näher zu sprechen sein. Diese Form der Dyspnoe kann schon im Frühstadium der Krankheit auftreten und wird zweckmäßig als „cerebrales Asthma der Hypertoniker“ bezeichnet und von der urämischen Dyspnoe abgegrenzt.

Theoretisch ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß nicht bei allen so

begrenzten Fällen die alveolare Kohlensäurespannung ein zutreffender Ausdruck der arteriellen Kohlensäurespannung ist. Man muß vielmehr mit dem Vorkommen solcher Fälle rechnen, bei denen zwar in der Alveolarluft, nicht aber im Arterienblute die Kohlensäurespannung niedrig ist. Es handelt sich um Störungen des Gasaustausches in der Lunge im Sinne der Pneumonose von Brauer. Tatsächliche derartige Bestimmungen sind bisher noch nicht ausgeführt worden. Ob diese Form einer pulmonal bedingten Dyspnoe infolge gestörten Gasaustausches durch die Alveolarepithelien oder Gefäßendothelien hindurch bei Nierenkranken tatsächlich vorkommt und eine praktisch bedeutungsvolle Rolle spielt, kann deshalb zur Zeit nicht entschieden werden. Die Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung durch dyspnoische Überventilation wäre in diesen Fällen ausschließlich ein Mittel, um trotz der Störung des Gasaustausches durch Erhöhung des Druckgefälles mit Hilfe der Herabsetzung der alveolaren die arterielle Kohlensäurespannung auf dem normalen Werte zu halten. Theoretisch müßte in solchen Fällen erwartet werden, daß nicht nur der Austausch der Kohlensäure, sondern auch der des Sauerstoffes gestört wäre und daß demnach eine deutliche Cyanose bestünde. Es wird abzuwarten sein, ob sich die Abgrenzung einer solchen pulmonalen Form der Dyspnoe von der cerebralen bei Nierenkranken rechtfertigen läßt.

Die Frage nach der Entstehungsgeschichte der hämatogenen urämischen Dyspnoe ist mit den bisherigen Feststellungen jedoch noch nicht endgültig geklärt. Festgestellt ist das Vorliegen einer Störung im Säure Basen-Gleichgewicht bei Nierenkranken. Der Gedanke liegt am nächsten, daß diese Störung durch den Ausfall einer lebenswichtigen Funktion der Niere hervorgerufen wird, die je nach dem Bestande des Körpers die Mehrausscheidung saurer oder basischer Valenzen im Urin zu regeln hat. Dabei kann es sich immer noch im Blute um eine Vermehrung der sauren Anionen oder um eine Verminderung der basischen Kationen handeln. Diese beiden Begriffe lassen sich nur dadurch unterscheiden, daß man sich auf einen normalen Salzbestand des Körpers bezieht, dessen einfachster Ausdruck der osmotische Druck ist. Vermehrung eines Bestandteiles müßte den osmotischen Druck erhöhen und umgekehrt. Daß bei Nierenkranken Störungen des osmotischen Drucks vorkommen, ist bekannt. Daneben bleibt aber die viel wichtigere Frage zu entscheiden, ob tatsächlich im Blute der Nierenkranken nur die normalerweise vorhandenen Anionen und Kationen, vielleicht in abnormen Mischungsverhältnissen vorkommen, oder ob außerdem nicht doch, wie eine ältere Theorie das angenommen hatte, pathologische Säuren in das Blut des Nierenkranken eindringen und dadurch das Säure-Basen-Gleichgewicht stören. Dann würde die Acidose der Nierenkranken in volle Parallele zu der der Zuckerkranken zu setzen sein, da es sich in beiden Fällen um das Auftreten intermediärer saurer Stoffwechselprodukte handeln würde. Nur daß die Natur der bei Nierenkranken auftretenden pathologischen Säureradikale noch unbekannt ist. Einzig eine vollständige Bilanz aller im Blute gelösten Bestandteile kann hier weiter führen. Ältere Versuche zur Aufstellung derartiger Bilanzen liegen fast gar nicht vor. Bugarszky und Tangl (64) haben im Serum Gefrierpunktsbestimmungen und Leitfähigkeitsmessungen ausgeführt, außerdem wurden die Chloride titriert. Direkte Analysen des Gehaltes an gebundener Kohlensäure wurden nicht ausgeführt. Umfassender und wichtiger sind die Untersuchungen von Bienenstock und Csáki (50)

bei experimenteller Urämie an Hunden. Ausführliche Bilanzen, die Straub (454) bei seinen Nierenkranken aufgestellt hat, sind in folgender Tabelle niedergelegt.

Die Tabelle enthält den Rest-N in der üblichen Mengenbestimmung in Milligramm-Prozent und umgerechnet in molare Konzentration, wenn einem Molekül zwei Stickstoffatome zukommen und es sich um einen Anelektrolyten handelt. Chlorid, Phosphat und Bicarbonat sind als Salz mit einer einwertigen Base unter der Annahme eines Dissoziationsgrades von 0,8 eingesetzt. Was an dem durch Gefrierpunkt ermittelten Gesamtgehalt an Molekülen und Ionen fehlt, ist als Molenrest eingesetzt. Die Ergebnisse sind graphisch in Abb. 16 dar-

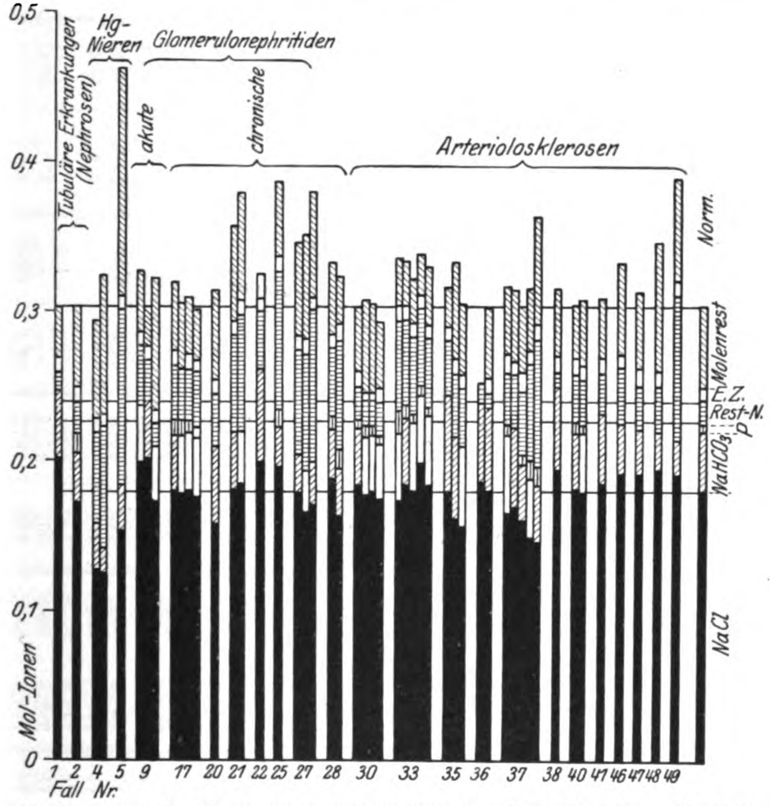


Abb. 16. Bilanzen der Serumzusammensetzung von Nierenkranken. Nach Straub.

gestellt. Die molare Konzentration des Blutes ist bei diesen Nierenleiden nie vermindert, häufig dagegen stark erhöht, im extremsten Falle, einer Quecksilbervergiftung, erreicht die Gefrierpunktserniedrigung den ungeheuren Wert von — 0,855°, was einer Erhöhung der gelösten Bestandteile um über 50% der Norm entspricht. An dieser Erhöhung der molaren Konzentration hat in der Mehrzahl der Fälle, jedoch nicht ausnahmslos, der Reststickstoff überragenden Anteil. Eine nähere Analyse der Fälle zeigt, daß fast stets erhebliche Abweichungen im Gehalt der verschiedenen Anionen an den Schwankungen der molaren Konzentration starken Anteil haben. Im Gehalt der einzelnen Anionen finden sich keine gesetzmäßigen Beziehungen etwa in dem Sinne, daß bei

Tabelle.

	Nr.	Datum	Rest-N		NaCl		P (säurelöslich)		$NaHCO_3$		Molenrest	δ	Molare Konzentration
			mg-%	Mol	mg-%	Mol-Ion	mg-%	Mol-Ion	Vol.-% CO_2	Mol-Ion			
Nephrosen	1	23. 1. 19	30,1	0107	655	2016	—	—	61%	0467	0437	—0,56	3027
	2	14. 2. 18	65,8	0235	560	1723	14,6	0103	41%	0337	0629	—0,56	3027
Hg-Nieren	4	8. 7. 18	170,1	0607	410	1262	—	—	42%	0321	0750	0,545	2940
		10. 7. 18	223,3	0797	385	1184	—	—	31%	0232	1030	—0,60	3243
	5	4. 3. 19	327,6	1170	502	1543	—	—	38%	0291	1618	—0,855	4622
Akute Glomerulonephritiden . .	9	8. 3. 18	110,6	0395	650	2000	—	—	—	—	—	—0,61	3271
		15. 3. 18	76,3	0272	655	2016	—	—	49%	0375	0367	—0,565	3030
		26. 4. 18	38,5	0137	562	1728	—	—	—	—	—	—0,595	3222
Chronische Glomerulonephritiden . .	17	22. 1. 18	101,5	0362	580	1784	13,8	0098	52,5%	0402	0543	—0,59	3189
		29. 1. 18	63,0	0255	577	1775	10,7	0076	—	—	—	—0,565	3050
		15. 2. 18	93,8	0335	585	1800	11,1	0079	—	—	—	—0,57	3094
		22. 3. 18	95,5	0341	570	1753	—	—	—	—	—	—0,555	3000
	20	15. 3. 19	99,4	0355	515	1585	—	—	65%	0497	0698	—0,58	3135
	21	2. 12. 18	183,0	0653	590	1814	—	—	48%	0367	0733	—0,66	3567
		14. 12. 18	213,5	0762	600	1845	—	—	—	—	—	—0,70	3784
	22	12. 3. 18	108,5	0387	650	2000	—	—	79%	0604	0252	—0,60	3243
	25	10. 12. 17	258,4	0923	642	1975	14,3	0101	35%	0268	0598	—0,715	3865
	27	22. 5. 18	184,8	0660	582	1789	—	—	37%	0283	0728	—0,64	3460
		27. 5. 18	218,0	0778	540	1661	—	—	—	—	—	—0,65	3514
		7. 6. 18	282,5	1000	557	1714	—	—	37%	0283	0787	—0,70	3784
	28	23. 12. 17	124,9	0446	610	1877	12,1	0086	44%	0337	0579	—0,615	3325
		27. 12. 17	203,3	0726	530	1631	16,1	0114	43%	0329	0443	—0,60	3243

Sklerosen ohne Insuffizienz .	30	17. 12. 17	61,6	0220	**600**	**1845**	9,0	0064	48,5%	0371	0527	—0,56	3027
		4. 1. 18	46,6	0166	580	1782	5,7	0040	—	—	(0722)	—0,57	3081
		16. 1. 18	36,1	0129	585	1800	8,4	0060	—	—	(0690)	—0,565	3050
		4. 2. 18	63,0	0225	567	1744	5,7	0040	—	—	(0555)	—0,54+	2935
Sklerosen mit Insuffizienz .	33	21. 1. 18	**163,1**	**0581**	565	1737	**21,5**	**0153**	—	—	—	**—0,62**	3352
		24. 1. 18	**162,1**	**0578**	597	1836	**10,8**	**0076**	60%	0459	*0389*	**—0,62—**	3338
		31. 1. 18	140,7	**0502**	585	1800	8,0	0057	—	—	—	—0,595	3216
		6. 2. 18	**142,1**	**0507**	**645**	**1988**	8,1	0058	—	—	—	**—0,625**	3379
		5. 3. 18	**124,6**	**0445**	**600**	**1845**	—	—	—	—	—	**—0,61**	3298
	35	4. 4. 18	**100,8**	**0360**	582	1789	—	—	**86%**	**0650**	*0363*	—0,585	3162
		11. 6. 18	**128,1**	**0486**	*525*	*1615*	—	—	**70%**	**0536**	0738	**—0,615**	3325
		20. 6. 18	**104,0**	**0371**	*510*	*1568*	—	—	—	—	—	—0,565	3050
	36	5. 2. 19	32,2	0115	**605**	**1861**	—	—	**70%**	**0536**	—	—	—
		15. 2. 19	31,8	0114	592	1821	—	—	**67%**	**0512**	0580	—0,56	3027
	37	5. 1. 18	**102,2**	**0365**	*540*	*1661*	6,7	0047	—	—	—	—0,585	3162
		7. 1. 18	87,5	0312	*552*	*1697*	4,9	0035	**69%**	**0528**	0576	—0,58+	3148
		20. 1. 18	**126,7**	**0452**	*520*	*1600*	7,6	0054	51%	0390	—	—	—
		24. 1. 18	**184,1**	**0657**	*485*	*1492*	**15,6**	**0111**	—	—	—	—0,585	3162
		28. 1. 18	**236,6**	**0845**	*475*	*1461*	**17,0**	**0121**	51%	0390	**0818**	**—0,67**	3630
	38	16. 1. 19	32,2	0115	**630**	**1937**	—	—	**70%**	**0536**	0574	—0,585	3162
	40	10. 12. 17	87,2	0311	595	1831	6,4	0046	51%	0390	*0472*	—0,565	3050
		27. 1. 18	81,6	0291	585	1800	7,2	0051	—	—	—	—0,57	3081
	41	20. 2. 18	79,5	0284	597	1836	—	—	61%	0467	0508	—0,57+	3095
	46	30. 7. 19	**109,0**	**0389**	**625**	**1922**	—	—	*40%*	*0306*	**0707**	**—0,615**	3324
	47	6. 12. 18	84,0	0300	**622**	**1913**	—	—	*38%*	*0291*	0631	—0,58	3135
	48	15. 7. 19	90,3	0322	**630**	**1937**	—	—	*33%*	*0252*	**0705**	—0,595	3216
	49	3. 4. 18	**268,4**	**0958**	**627**	**1928**	—	—	*28%*	*0214*	**0792**	**—0,72**	3892
	Norm:		bis 40	0142	585	1800	2—6	0014 bis 0043	48 bis 65%	0367 bis 0497	0630	—0,56	3027

Vermehrung des einen gesetzmäßig das andere in äquivalentenMengen vermindert wäre. Essen, Kauders und Porges (113) haben die Beobachtung gemacht, daß bei jenen Nephritiden, die hohe Chloridwerte im Serum aufwiesen, auch die Kohlensäurespannung der Alveolarluft nach Plesch abnorm tief war, während normochlorämische Nephritiden normale Kohlensäurewerte zeigten. Die niedrige Kohlensäurespannung ihrer Fälle erklären sie durch die Hyperchlorämie. Für die Fälle von Straub treffen jedoch diese Beziehungen nicht zu. Keinesfalls kann für diese Fälle angenommen werden, daß der Grund der Hypokapnie in einer Hyperchlorämie liege, daß also das retinierte Chlorion der Kohlensäure das verfügbare Alkali wegnehme. Zwar finden sich unter Straubs Fällen sechs durchweg anhydropische Schrumpfnieren, bei denen gleichzeitig Hyperchlorämie und Hypokapnie besteht, wobei in drei Fällen sich Mehr und Weniger fast genau molar entsprechen. Für die drei anderen Fälle ist die Hypokapnie stärker als der Chlorretention entspricht. Seltener findet sich Hypochlorämie mit Hyperkapnie, der molare Austausch läßt sich hier aus den Bilanzen noch viel weniger folgern. Mehrfach ist nur die Konzentration eines Anions pathologisch, die des anderen aber normal. Schließlich aber findet sich eine Reihe von Fällen, in denen beide Ionen in derselben Richtung von der Norm abweichen. Bei vier Fällen findet sich sowohl Chlorid als Bicarbonat sehr stark vermindert, umgekehrt sind in drei Fällen beide Salze vermehrt, in einem Falle beide recht erheblich. Auch der Einfluß der Gesamtsumme beider Salze auf den Gefrierpunkt ist kein eindeutiger. Wenn beide Salze vermehrt sind, ist darum doch keineswegs immer das δ abnorm hoch, und trotz Verminderung beider Salze ist das δ meist pathologisch erhöht. Die anderen Anionen sind in so geringen Mengen vorhanden, daß sie für den Austausch keine bedeutungsvolle Rolle spielen. Auch der unbekannte Molenrest weist große Schwankungen auf. Er kann abnorm klein sein. Oft ist er stark vermehrt, im extremsten beobachteten Falle auf 1618×10^{-4} Molionen, also auf mehr als die Hälfte aller normalerweise im Blute gelösten Bestandteile. Die stärksten Vermehrungen des Molenrestes finden sich bei zwei Quecksilbernieren, was auf das Auftreten von Zellzerfallsprodukten im Blute infolge der Giftwirkung auf den Gesamtkörper hinweist. Vielleicht führt veränderter Zellstoffwechsel bei chronischem Nierensiechtum zum Auftreten analoger Stoffe im Blute und zu Kachexie. Die extremsten gefundenen Werte unterscheiden sich für den Reststickstoff um 1060×10^{-4}, für das Kochsalz um 830×10^{-4}, für das Bicarbonat um 430×10^{-4} und für den Molenrest um 1360×10^{-4} Molionen. Das bunte Bild in der Zusammensetzung der Gesamtsumme der Säureanionen, des Reststickstoffes und des Molenrestes ist der wesentliche und wichtige Ausdruck der Bilanzstörung der Nierenkranken. Der Anionengehalt der Körperflüssigkeiten wird von exogenen und endogenen Vorgängen abhängig. Diese Störung ist als Poikilopikrie zu bezeichnen. Sie beweist den Verlust einer auf primitiver Tierstufe erworbenen lebenswichtigen Funktion. Verminderung einzelner Mole und Ionen bei Zunahme anderer kann vom Gesichtspunkt der Aufrechterhaltung der Isotonie als „zweckmäßige“ Kompensationseinrichtung aufgefaßt werden. Die Beobachtungen lassen eine aktive Rolle der Körpergewebe an diesen regulatorischen Vorgängen vermuten. Wegen der Unkenntnis über die Natur des Molenrestes läßt sich auf Grund dieser Bilanzen die Frage nach dem Wesen der Hypokapnie der Nierenkranken nicht eindeutig beantworten. Besteht er vorwiegend aus Anelektrolyten,

so beruht die Hypokapnie teils auf Chlorretention, teils darauf, daß Alkali aus dem Blute verschwunden ist, also wohl im Prinzip auf einer Niereninsuffizienz. Enthält der Molenrest aber zu einem erheblichen Teil organische Säuren, so ist die Blutveränderung, die zur Hypokapnie der Nierenkranken führt, durchaus analog der bei der diabetischen Acidose beobachteten.

Klärung über die Natur der urämischen Dyspnoe kann also nur erwartet werden, wenn der „Molenrest" in seine einzelnen Bestandteile aufgelöst ist. Dazu mußte festgestellt werden, ob er aus Elektrolyten oder Anelektrolyten besteht. Leitfähigkeitsbestimmungen im Blutserum liefern die erforderliche Unterlage. Außerdem mußte die Anionenbilanz durch eine entsprechende quantitative Analyse der Kationen ergänzt werden. Steht dem Verlust an Anionen ein äquivalenter Verlust an Kationen gegenüber, so handelt es sich um Abwanderung der Salze aus dem Blute, vielleicht um eine „Verdrängung" derselben durch Anelektrolyte zur Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes. Sind aber bei Verminderung der von der Analyse erfaßten Anionen die Kationen nicht vermindert oder gar vermehrt, so muß nach dem Gesetze der Elektroneutralität eine äquivalente Menge unbekannter Anionen im Blute enthalten sein. Eine Verschiebung der Blutreaktion allein kann einen Ausgleich in der Bilanz der Anionen und Kationen in diesem Falle nicht bringen, denn bei den meisten hierher gehörigen Nierenkranken bleibt die Reaktion entweder normal, so daß keine Verschiebung zwischen Wasserstoff- oder Hydroxylionen eintritt. Und wo die Blutreaktion sich ändert, tritt doch fast nie eine Vermehrung der Hydroxyl-, sondern vielmehr eine solche der positiv geladenen Wasserstoffionen ein. Dadurch wird die an sich schon vorhandene Vermehrung positiv geladener Ionen nur noch vermehrt, die Menge der nicht bestimmten Anionen ist dann also eher noch größer anzusetzen als bei Vernachlässigung der Reaktionsverschiebung. Wir haben im letzten Jahre in meiner Klinik bei Nierenkranken derartige ergänzte Bilanzen aufgestellt und dadurch die Frage nach der Acidose der Nierenkranken weitgehend klären können. Einige der wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt, die die prozentuale und die Äquivalentkonzentration der quantitativ wichtigsten Serumbestandteile enthält. Abweichend von der Berechnung der Tabelle (S. 146) sind hier die Anionen und Kationen getrennt in ihrer Gramäquivalentkonzentration angegeben. Die Summe der Anionenkonzentrationen muß dann gleich der der Kationen sein. Der Gefrierpunkt gibt die Summe aller gelösten Mole und Ionen wieder. Was nach Addition aller bestimmten Salze und Anelektrolyten an dieser Konzentration noch fehlt, ist der in der früheren Bilanz auftretende Molenrest. Die Kationen werden nach der Methode von Kramer und Tisdall durch Herrn Dr. E. Chr. Meyer, die Kohlensäurebindungskurven durch Frau Dr. Gollwitzer-Meier bestimmt.

Die Tabelle gibt die Befunde bei einigen besonders ausgesprochen pathologischen Fällen wieder. Fall 1, eine Amyloidnephrose bei Lungentuberkulose, illustriert nochmals den Typus der hyperchlorämischen Störung bei normalem, später unbedeutend erhöhtem Reststickstoff. Gefrierpunkt und Leitfähigkeit sind entsprechend der Kochsalzvermehrung hoch. Fall 2, eine leichte akute Glomerulonephritis, weist eine nahezu normale Blutzusammensetzung auf, Chloride, Gefrierpunkt und Leitfähigkeit haben etwas hohe Werte, der Kationengehalt ist vollkommen normal. Interessant ist der Vergleich von Fall 3 und 4,

Nr.	Diagnose	Datum	Rest-N		Cl⁻		HCO_3^-		δ		$\lambda \times 10^4$ bei 37°	Na		K		Ca		Refr. E.-%	Ges. N. g-%	
			mg-%	Mol.	mg-%	gr. aequi	Vol.-%	gr. aequi		Mol.		mg-%	gr. aequi	mg-%	gr. aequi	mg-%	gr. aequi × 2			
1. J.	Amyloidnephrose . .	15. 3. 23	36	0128	667	1140	—	—	0,60	3243	—	—	—	—	—	—	—	4,55	0,532	Albumen 20—25‰
		26. 3. 23	29	0104	693	1184	—	—	0,57	3081	—	—	—	—	—	—	—	4,59	0,567	
		6. 4. 23	70	0250	731	1250	—	—	0,61	3298	160,9	—	—	—	—	—	—	5,44	0,700	
2. Sch.	Leichte akute Glomeruloneph. .	21. 4. 23	29	0103	603	1031	—	—	0,59	3189	162,2	290	1260	20	0051	9,4	0047	9,22	1,155	
3. M.	Akute Glomerulonephritis	2. 1. 23	74	0264	632	1080	—	—	0,64	3460	—	310	1348	18	0046	9,4	0047	8,39	1,274	
4. St.	Ödemnephritis	27. 6. 23	36	0129	643	1099	—	—	0,59	3189	160,2	—	—	—	—	—	—	6,85	—	Hb 40% Rote 2,4 Mill.
		6. 7. 23	34	0121	661	1128	—	—	0,59	3189	158,0	—	—	—	—	—	—	6,05	—	45% 3,6
		16. 7. 23	27	0096	661	1128	—	—	0,59	3189	157,6	—	—	—	—	—	—	5,84	—	40% 3,2
		31. 7. 23	34	0121	725	1239	—	—	0,615	3324	—	—	—	—	—	—	—	5,79	—	45% 2,96
		4. 8. 23	38	0135	644	1101	47	0213	0,61	3298	—	275	1195	22,5	0058	8,5	0042	6,83	—	50% 3,2
																				Alv. CO_2 = 36,1 mm.
5. W.	Urämie	10. 3. 23	147	0525	626	1070	50	0227	0,67	3630	—	—	—	—	—	—	—	6,37	0,931	
	Chron. Glom.	13. 3. 23	175	0625	609	1041	—	—	0,66	3567	—	—	—	—	—	—	—	6,44	0,952	
		17. 3. 23	164	0585	521	0890	35	0159	0,67	3630	—	—	—	—	—	—	—	6,79	0,939	
6. H.	Urämie	12. 4. 23	91	0325	503	0860	—	—	0,60	3243	143,5	—	—	—	—	—	—	8,19	1,008	
	Chron. Glom.	23. 4. 23	123	0439	491	0839	—	—	0,61	3298	138,6	—	—	—	—	—	—	8,41	1,162	
		2. 5. 23	165	0589	526	0899	44	0200	0,615	3324	151,5	285	1239	24,7	0063	9,3	0046	7,31	1,134	
		14. 5. 23	175	0625	510	0872	—	—	0,635	3432	—	—	—	—	—	—	—	7,89	1,169	
		16. 5. 23	217	0775	491	0839	—	—	0,635	3432	—	—	—	—	—	—	—	7,03	1,176	
7. K.	Chron. Glom. mit	4. 7. 23	134	0478	652	1114	—	—	0,62	3338	154,6	—	—	—	—	—	—	6,31	—	Hb 73% Rote 3,48 Mill.
	akutem Schub.	18. 7. 23	255	0910	632	1077	—	—	0,78	4216	157,6	—	—	—	—	—	—	8,94	—	65% 3,41
	Erysipel. † 24.7.23	23. 7. 23	328	1171	559	0955	33	0150	0,90	4864	160	405	1761	39,5	0101	5,6	0028	10,07	—	40% 1,68
	„große weiße Niere“																			

einer akuten Glomerulonephritis und einer chronischen glomerulären Ödemnephritis. Der Reststickstoff ist bei ersterer mäßig, bei letzterer gar nicht erhöht. Beide sind hyperchlorämisch, beide haben etwas zu tiefen Gefrierpunkt, Fall 3 etwas mehr, was sich durch den Unterschied im Reststickstoff fast vollkommen erklärt. Der Kationengehalt ist bei beiden normal, bei Fall 4 der Natriumgehalt etwas unter dem tiefsten Normalwert, bei Fall 3 dagegen an dessen oberer Grenze. So geben die Kationen im Fall 3 eine Summe ihrer Äquivalente von 1441, im Falle 4 dagegen nur 1295. Trotzdem hat der letztere mehr Chloridäquivalente. Das Bicarbonation hält sich bei Fall 4 im Bereiche der Norm. Fall 5 illustriert nochmals, wie wenig sich Chlorid- und Bicarbonation antagonistisch bewegen. Die erste Bestimmung zeigt deutliche Hyperchlorämie und hoch normale Kohlensäurebindungskurve. Fünf Wochen später besteht dagegen erhebliche Hypochlorämie und Hypokapnie. Fall 6 erweist sich bei allen Bestimmungen als stark hypochlorämisch. Trotzdem liegt die Kohlensäurebindungskurve normal und auch der Kationengehalt ist ein vollkommen normaler. Nach dem Gesetz der Elektroneutralität muß an die Stelle der verschwundenen Chlorionen, da die Kationen nicht abgenommen haben, ein anderes Anion eingetreten sein, das nicht bestimmt wurde. 1099 negativen Valenzen stehen hier 1348 positive gegenüber. Fall 7 ist besonders lehrreich. Eine chronische Glomerulonephritis macht einen akuten Nachschub durch, an der sie zugrunde geht. Der Reststickstoff steigt während der 19 Tage der Beobachtung von 134 bis auf 328 mg-$^0/_0$ an. Der Gefrierpunkt, schon zu Beginn auf abnorm hohe Konzentration hinweisend, steigt von 0,62 bis auf den höchsten von uns beobachteten Wert von 0,90^0 an (!). Die molare Konzentration hat um bedeutend mehr als 50$^0/_0$ der Norm zugenommen. Dabei sind Chlorionen, die anfangs in abnorm reichlicher Menge im Blute vorhanden waren, immer mehr verschwunden, so daß schließlich eine deutlich hypochlorämische Blutzusammensetzung entsteht. Auch die Bicarbonationen sind erheblich vermindert, die Kohlensäurebindungskurve verläuft recht hypokapnisch. Dieser sehr erheblichen Abnahme der Gesamtsumme der bestimmten Anionen entspricht nun aber keineswegs eine ebensolche Abnahme der Kationen. Im Gegenteil ist dies der einzige Fall unseres Materials, in dem der Gehalt an Natriumionen eine erhebliche Zunahme auf 405 mg-$^0/_0$ erfahren hat, d. h. um rund 33$^0/_0$ der Norm. Auch das Kalium ist hoch, der Calciumgehalt dagegen niedrig. 1105 negativ geladenen Äquivalenten entsprechen in diesem Falle 1790 positiv geladene, Daß diese Differenz durch Phosphate oder Sulfate ausgeglichen werden könnte, ist ganz ausgeschlossen. Zwar wurden diese nicht bestimmt, aber nie sind auch nur annähernd so starke Vermehrungen dieser Anionen beobachtet worden, daß sie die Differenz erklären könnten. Es fehlen zum Ausgleich der Bilanz 685 negative Äquivalentladungen. Normalerweise ergibt sich nun im Blute bei dieser Art der Bilanz auch eine Differenz zwischen positiven und negativen Ladungen zugunsten der Kationen. Man nimmt an, daß diese überschüssigen Kationen durch negative Ladungen der Eiweißkörper neutralisiert werden. Aber die dadurch erklärte Differenz beträgt doch etwa nur 100 bis höchstens 200 Äquivalente. Im Falle 6 schon betrug der Überschuß der Kationen über die Anionen mehr als dieses Maximum, nämlich 249 Äquivalente. Wollte man selbst diesen Unterschied noch durch die Fehlerbreite der Analyse decken, was kaum angeht, so ist diese Erklärung doch im Falle 7 mit seinem Unterschied von

685 Äquivalenten ausgeschlossen. Kann es sein, daß so viel stärker negative Ladungen der Eiweißkörper des Blutes aufgetreten sind? Man wird die Möglichkeit nicht a priori von der Hand weisen dürfen. Es ist bekannt, daß ein Eiweißmolekül sehr viele Ladungen tragen kann und daß der isoelektrische Punkt der verschiedenen Eiweißkörper bei sehr verschiedenen Werten liegt. Die Feststellung der Beeinflussung der kataphoretischen Wanderungsgeschwindigkeit der Serumproteine durch den Salzgehalt bei Ödemkranken [Fodor und G. H. Fischer (123)] und der Nachweis peptonartiger, biureter Substanzen im Blute Nierenkranker mit Hochdruck [Hülse und Strauß (246)] beweisen, daß das Verhalten des Eiweißes bei diesen Überlegungen nicht unberücksichtigt bleiben darf. Allein diese Erklärung wird durch das Verhalten der Leitfähigkeit recht unwahrscheinlich. Denn gerade das Blut von Fall 7 weist einen pathologisch hohen Wert der Leitfähigkeit auf. Durch den ganz excessiv hohen Reststickstoffgehalt des Blutes wird nun aber die Leitfähigkeit herabgesetzt, Chloride und Bicarbonate sind vermindert. So läßt sich der hohe Wert der Leitfähigkeit wohl kaum erklären, wenn man nicht zugeben will, daß der Überschuß an Natrium vorwiegend in ionisierter Form zugegen ist und daß den Natriumkationen entsprechende Anionen gegenüberstehen. Wären Eiweißkörper die Träger dieser negativen Ladungen, so wären die Natriumionen vorwiegend adsorbiert und die Leitfähigkeit wäre niedrig. So weisen die Beobachtungen der zwei letzten, besonders die des letzten Falles, fast zwingend darauf hin, daß bei Nierenkranken unbekannte Anionen, in einzelnen Fällen in sehr hoher molarer Konzentration im Blute zugegen sind. Das heißt, daß bei diesen Nierenkranken eine echte Acidose im Sinne Naunyns bestehen kann, genau wie sie bei der diabetischen Acidose vorliegt. Nur ist die Bilanzstörung bei Nierenkranken eine viel mannigfaltigere. Die Hypokapnie kann durch äquivalente Vermehrung von Chlorionen zustande kommen, oder die Chlorionen sind ebenso oder noch stärker als die Bicarbonationen vermindert und an die Stelle von beiden ist ein unbekanntes Anion getreten. Nicht in allen Fällen ist also die Bilanzstörung der Nierenkranken ausschließlich der Ausdruck der Niereninsuffizienz. Daß freilich bei Eindringen des pathologischen Anions ins Blut die Bilanzstörung schwerer kompensiert werden kann, weil die Niere nicht regulierend eingreift, das bleibt trotz der neuen Feststellungen eine unbestreitbare Tatsache.

Kehrt man nun zur Betrachtung der Frage des Molenrestes zurück, so stehen nunmehr zwei Möglichkeiten zu seiner Berechnung zur Verfügung. Unter der Annahme eines Dissoziationsgrades der Salze von 0,8 kann man jetzt die für den Gefrierpunkt entscheidende Konzentration auf zwei Wegen berechnen, nämlich entweder von der Summe der Anionen oder von der Summe der Kationen aus. Solange man annimmt, daß die überschüssigen Kationen an negativ geladene Eiweißteilchen adsorbiert sind, ist erstere Berechnung die korrektere. Seitdem anzunehmen ist, daß nicht alle Anionen von der Bilanz erfaßt sind, sondern daß bei Nierenkranken erhebliche Mengen pathologischer unbekannter Anionen auftreten können, müssen beide Berechnungsarten nebeneinander verwendet werden. Im Falle 4 ergibt die Summe der Anionen und der Kationen fast genau dieselbe Zahl. Von den im Gefrierpunkt erfaßten Molionen sind rund 800 in der Bilanz nicht bestimmt, eine pathologisch hohe Zahl. Diese Vermehrung des Molenrestes muß durch einen Anelektrolyten hervorgerufen sein, wenn man nicht annehmen will, daß erhebliche Mengen von Anionen und

von Kationen gleichzeitig der Bestimmung entgangen sind. Bei dem niedrigen Gehalt an Reststickstoff ist ein hoher Ammoniakgehalt dieses Blutes ganz unwahrscheinlich. Die Annahme von unbekannten Basen wäre eine überflüssige Komplikation. In diesem Falle sind also offenbar Anelektrolyten vermehrt zugegen. Um Harnstoff handelt es sich nicht, da der Reststickstoff normal ist. Im Falle 6 und 7 ist der Molenrest hoch, wenn man bei seiner Berechnung von den Anionen ausgeht. Er beträgt 771 bzw. 1157 Äquivalente, letzteres der zweithöchste Wert, den wir fanden. Rechnet man aber von den Kationen aus, so kommen nur 313 bzw. 471 Äquivalente für den Molenrest heraus, also Zahlen, die kaum als sicher vermehrt gelten können. In diesen beiden Fällen ist also die Vermehrung des Molenrestes durch das Natriumsalz einer unbekannten Säure hervorgerufen.

Auf Grund dieser Beobachtungen kommen wir zu folgendem Schluß:

Die Poikilopikrie der Nierenkranken ist der Ausdruck einer Insuffizienz der Säure-Basen-Ausscheidung durch die Niere. Das kranke Organ vermag nicht, den wechselnden Anforderungen entsprechend überschüssige saure und basische Valenzen prompt auszuscheiden. Vermehrung eines Ions im Blute kann bis zu einem gewissen Grade durch Verdrängung eines oder mehrerer anderer Ionen kompensiert werden. Hypokapnie kann dementsprechend entstehen durch Entfernung des Bicarbonations bei Zunahme anderer normaler Anionen des Blutes, besonders des Chlorions.

Bei schwerer Schädigung der Nierenfunktion spielen offenbar Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben bei diesen regulatorischen Erscheinungen eine große Rolle.

Bei manchen Nierenkranken findet sich außerdem eine echte Acidose, d. h. große Mengen einer unbekannten pathologischen Säure im Blute, wobei kompensatorisch Chloride und Bicarbonate aus der Blutbahn verschwinden können. Auch auf diesem Wege entsteht Hypokapnie des Blutes. Trotzdem ist in manchen Fällen eine starke Vermehrung von Natriumionen vorhanden, die die pathologischen Säuren neutralisieren.

Außer pathologischen Elektrolyten können auch Anelektrolyte in vermehrter Menge im Blute Nierenkranker auftreten, sie gehören vermutlich nicht der Fraktion des Reststickstoffs an.

Einige während der Niederschrift dieses Manuskriptes eingetroffene amerikanische und englische Arbeiten enthalten ähnliche Bilanzen und bringen wertvolle Bestätigungen des oben ausgeführten. Atchley, Loeb, Benedict und Palmer (6) haben bei einer Reihe von Nierenkranken dieselben Blutbestandteile bestimmt, die auch in obigen Untersuchungen ermittelt wurden. Während im allgemeinen eine zwar rohe, aber regelmäßige Beziehung zwischen dem Chloridgehalt und der Leitfähigkeit besteht, fanden sie bei fünf Fällen chronischer Nephritis die Leitfähigkeit deutlich höher als nach dem Chloridgehalt zu erwarten war und der Unterschied ließ sich auch nicht durch den Bicarbonatgehalt erklären. Ein Fall zeigt, daß diese Diskrepanz auch nicht vom Eiweißgehalt herrührt. Binnen vier Tagen war in diesem Falle die Diskrepanz zwischen Chloridgehalt und Leitfähigkeit verschwunden, ohne daß sich im Chlorid- und

Eiweißgehalt etwas geändert hätte. Gleichzeitig verschwand das Ödem. Die Leitfähigkeit ist also bei bestimmten Fällen höher als dies nach dem Chloridgehalt zu erwarten wäre. Bei hypochlorämischen Urämien fand sich nicht regelmäßig eine der Hypochlorämie entsprechende Verminderung des Natriumgehaltes. Natrium und Kalium wurde in elf Fällen von Nephritis bestimmt. So starke Abweichungen von der Norm wie in unseren Fällen sind unter den Beobachtungen der genannten Autoren nicht enthalten. In zwei Fällen war der Natriumgehalt deutlich unter die Norm herabgesetzt, beide waren auch entsprechend stark hypochlorämisch und hypokapnisch. Beide hatten niedere Leitfähigkeit, aber starke Gefrierpunktserniedrigung, was nach unserer Meinung nur durch starke Zunahme von Anelektrolyten erklärt werden kann. In einem Fall kann diese Vermehrung der Anelektrolyten durch den sehr hohen Reststickstoff erklärt werden, im zweiten bleibt trotz des noch höheren Reststickstoffwertes noch ein sehr erheblicher Molenrest, der auf einen nicht der Fraktion des Reststickstoffs zugehörigen Anelektrolyten hinweist. Ebensolche Bilanzen der Anionen und Kationen, jedoch ohne Berücksichtigung des Gefrierpunktes und der Leitfähigkeit, finden sich in der Arbeit von Marrack (318). Er hat keinen Fall von Vermehrung des Natriums im Plasma beobachtet, selbst bei den höchsten Graden von Niereninsuffizienz, während sich in mehreren Fällen eine Verminderung fand. In vielen Fällen von Nephritis mit starker Harnstoffretention fand sich ein Kationenüberschuß über die mit Bicarbonat, Chlorid, Phosphat und Eiweiß gebundenen hinaus. Dieser Überschuß war demnach mit nicht bestimmten Anionen kombiniert, die sich bei Fällen mit und ohne Acidosis fanden. Bei den meisten Fällen von Acidosis bei Nephritis war die Verminderung des Plasmabicarbonats hervorgerufen durch Anhäufung von Phosphat und unbestimmten Anionen, von denen die unbestimmten Anionen der wichtigere Faktor waren. Bei mehreren Fällen war die Wirkung dieser unbestimmten Anionen sehr gemildert durch einen gleichzeitigen Abfall des Chloridgehaltes. Nur in einem Fall war eine spezifische Retention von Chlorid als Ursache der Acidosis nachweisbar. Eine nur in einem kurzen Referat zugängliche Arbeit von Denis und Hobson (90) enthält Bestimmungen der Kationen, der Chloride, in einigen Fällen auch der Alkalireserve, ferner des Reststickstoffs, des Kreatinins und der Harnsäure. Natrium und Chlorid waren viermal vermehrt, Calcium fünfmal vermindert. Die Verfasser schließen daraus auf auswählende Teilfunktionen der Niere auch für die einzelnen anorganischen Stoffe.

Die klinischen Beobachtungen an nierenkranken Menschen werden durch Tierexperimente aufs Wertvollste ergänzt. Am klarsten liegen die Verhältnisse da, wo die Nierentätigkeit durch doppelseitige Nierenexstirpation oder doppelseitige Ureterenunterbindung vollkommen unterdrückt wird. Längerdauernde Beobachtungen über den Einfluß einer Verminderung des sezernierenden Parenchyms ohne anatomische Beschädigung des Nierenrestes läßt sich ermöglichen durch starke Verkleinerung der einen und Exstirpation der andern Niere. Bienenstock und Csáki (50) fanden bei Hunden nach Nierenexstirpation oder Ureterenunterbindung starke Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung und Abnahme der Leitfähigkeit, was auf eine Zunahme der Summe der gelösten Moleküle und Ionen, aber auf eine Abnahme der anorganischen Moleküle hinweist. Doch zeigt die wasserlösliche Asche eine Zunahme. Der

Chloridgehalt nimmt ab. Ein Teil der Chlorionen verläßt das Blut und lagert sich in andern Geweben ab. Die Wasserstoffionenkonzentration wird etwas nach der sauren Seite verschoben. Diese Blutveränderungen führen die Autoren auf eine größere Anhäufung von Säuren im Serum zurück, und zwar wahrscheinlich organische Säuren, da eine gleichzeitige große Zunahme der Zahl der organischen Moleküle nachgewiesen ist, was durch Anhäufung von Harnstoff augenscheinlich nicht gedeckt werden kann. Elmendorf (108) fand nach Ureterenunterbindung Abnahme der Kohlensäurekapazität des Blutes nach der Methode von Morawitz-Walker. Goto (144) stellte nach Transplantation eines Ureters in das Duodenum und Exstirpation der anderen Niere stetige Zunahme des Reststickstoffs und mäßige Abnahme des Kohlensäuregehaltes im Blute fest. Beckmann und Meier (35) zeigten bei einem Kaninchen mit starker Nierenverkleinerung Unfähigkeit des Nierenrestes zu starken Veränderungen im spezifischen Gewicht und der Wasserstoffionenkonzentration des Urins, die sich beide den Blutwerten näherten. Je nach der Art der Nahrung machten sich starke Retentionserscheinungen bemerkbar, Hafer und Inanition bewirkten starke Hypokapnie, Alkalienzufuhr starke Hyperkapnie. Die Neigung zur Retention basischer Valenzen war etwas stärker als die saurer. Bei völligem Ausfall der Nierenfunktion hängt die Höhe der Alkalireserve ausschließlich von dem Verhältnis der in der Nahrung zugeführten basischen oder sauren Valenzen ab. Außerdem kommt es zu enormer Vermehrung der unbekannten Substanzen des Serums, die in einem Falle allein eine Gefrierpunktserniedrigung von — 0,406° bedingt haben. Die durch die Änderung der Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes ausgedrückte Störung im Säure Basen-Gleichgewicht wird durch die Atmungsregulation im Anfang kompensiert oder sogar überkompensiert, so daß die aktuelle Reaktion des Blutes gewahrt bleibt oder höchstens leicht nach der alkalischen Seite verschoben wird. Im weiteren Verlauf tritt jedoch eine primär durch die Hypokapnie bedingte Dekompensation auf. Das Atemzentrum erlahmt und die aktuelle Reaktion wird nach der sauren Seite verschoben, so daß sie sich dem Neutralpunkt nähert.

Den menschlichen Verhältnissen in mancher Beziehung gut vergleichbare Störungen ergeben sich auch bei experimentellen Nierenschädigungen durch die verschiedensten Nierengifte, deren Wirkung ja seit langem in zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten geprüft wurde. Bezüglich des Einflusses auf das Säure-Basen-Gleichgewicht wurden eine Reihe dieser Gifte neuerdings untersucht. Über die Wirkung des Urans finden sich Mitteilungen in den Arbeiten von Elmendorf (108), Goto (141), Mac Nider (312, 313) und Beckmann und Meier (34, 35). Der Einfluß des Quecksilbers wurde von Goto (142, 143), Mac Nider (314), Beckmann und Meier (34, 35) und Van der Hoof und Haskell (244) geprüft, Cantharidin, Arsen und Kaliumchromat gebrauchte Goto, Diphtherietoxin dieser, sowie Beckmann und Meier (34, 35), Untersuchungen bei der natürlichen Nephropathie der Hunde stellte Mac Nider an (315, 316). Bei diesen Vergiftungen zeigt die Urinreaktion häufig keine Abhängigkeit mehr von der Art der zugeführten Nahrung (Beckmann). Besonders bei Urantieren zeigte sich eine Abnahme der Schwankungsbreite der Wasserstoffzahl, die Mittelwerte blieben dabei hoch alkalisch. Es machte sich eine mehr oder weniger rasche Zunahme des Blut-δ bemerkbar, die meist nicht durch einen gleichzeitigen Anstieg von NaCl, Rest-N oder Bicarbonat zu erklären

war. Im Gegenteil trat bei starkem Ansteigen des Rest-N eine dauernde Abnahme des Kochsalzes durch Verdrängung in die Gewebe ein unter starker Vermehrung des unbekannten Molenrestes (Beckmann). Elmendorf stellte bei Urantieren Abnahme der Kohlensäurekapazität des Blutes nach der Methode von Morawitz - Walker fest. Mac Nider und Goto fanden starke Abnahme der Alkalireserve nach Sublimat, Uran, Cantharidin, Arsen, Bichromat und Diphtherie, ersterer Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite und Abnahme der alveolaren Kohlensäurespannung. Beide Autoren sind geneigt, die Schwere der anatomischen Nierenveränderungen in Zusammenhang zu bringen mit der Hochgradigkeit der Acidose. Sie finden Milderung der Blutveränderungen und des Nierenbefundes durch Alkalizufuhr per os (Goto) oder intravenös (Mac Nider). Nach van der Hoof und Haskell (244) dagegen tritt bei experimenteller Quecksilbervergiftung die Nierenschädigung früher auf als die Verminderung der Alkalireserve. Alkalitherapie oder prophylaktische Alkalianwendung hat keine Erfolge. Auch nach Nephrektomie rufen Uran, Cantharidin und Diphtherietoxin bei Hunden starke Senkung der Alkalireserve des Venenblutes hervor [Wallace und Pellini (462)]. Nach Beckmann und Meier kommt auch bei experimentellen Nierenvergiftungen der Art der Ernährung, d. h. exogenen Einflüssen, eine wesentliche Bedeutung für die Alkalireserve des Blutes zu, genau wie bei einfacher Nierenverkleinerung Außerdem finden sich aber, abweichend von den dort erhobenen Befunden, noch Veränderungen der Alkalireserve, die nicht genügend durch die Ernährungsverhältnisse geklärt sind. Diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß durch die Vergiftungen in vielen Fällen eine von der Ernährung unabhängige Säuerung des Körpers auftritt, die extrarenal, aber endogen hervorgerufen ist. Bei den leichteren Vergiftungen kann die Niere je nach dem Grad ihrer Funktionsstörung diese vermehrt entstandenen Säuren mehr oder weniger gut bewältigen und damit das Säure Basen-Gleichgewicht wieder herstellen. Die Atmungsregulation verhält sich analog den bei Nierenverkleinerung beobachteten Verhältnissen. Bei leichten Vergiftungen bleibt die Wasserstoffzahl des Blutes in derselben Weise erhalten wie beim Normaltier. Die Schwankungsbreite wird höchstens leicht vergrößert. Bei starken Vergiftungen macht sich bald eine Störung der Atmungsregulation bemerkbar. Nach einem Stadium kompensatorischer oder überkompensatorischer Überventilation, die die Wasserstoffzahl zunächst noch normal hält oder sogar nach der alkalischen Seite verschiebt, tritt Versagen der Atmungsregulation ein, und zwar dann, wenn die Hypokapnie schon erhebliche Grade erreicht hat. Die aktuelle Reaktion des Blutes wird dadurch rasch nach der sauren Seite verschoben. In diesem Stadium tritt meist schnell der Tod ein. In einem Falle war diese Regulationsstörung des Atemzentrums auch klinisch durch tiefes Koma erkennbar. Eine Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichtes durch vermehrte Zufuhr saurer oder basischer Valenzen ist vorübergehend möglich. Sie ist in ausschlaggebendem Maße von der Belastungsmöglichkeit des Salzhaushaltes abhängig. Bei der natürlichen Nephropathie der Hunde besteht nach Mac Nider (315) keine Acidose, die als Ursache der Erkrankung angesprochen werden könnte. Doch ist auch hier das Säure-Basen-Gleichgewicht unstabil.

Die an Tieren gemachten Beobachtungen bieten also weitgehende Analogien zu den Befunden bei menschlicher Nierenerkrankung. Auch hier findet sich

die Labilität des Säure-Basen-Gleichgewichtes, die teils durch die Ausscheidungsinsuffizienz der Niere, teils durch endogene Säuerung zu erklären ist. Auch hier kann die Hypokapnie so schwere Grade erreichen, daß die ursprüngliche gute Kompensation durch Überventilation versagt und schließlich bei Verschiebung der aktuellen Blutreaktion nach der sauren Seite der Tod im Koma eintritt.

4. Die Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes durch Narkose.

Seit vielen Jahren hat Y. Henderson (156, 203—210, 219) zum Teil gemeinsam mit Haggard, die Auffassung vertreten, daß die Gefahren des Schocks und der Narkose von einer primären Reizung des Atemzentrums herrühren, die zu übermäßiger Ventilation, Ausschwemmung von Kohlensäure aus dem ganzen Körper mit Sinken des Kohlensäuredruckes, dadurch zu Sinken des Blutdruckes infolge mangelhafter Speisung des Herzens durch Versagen des den Venendruck regulierenden Mechanismus führe. Sobald die Kohlensäurespannung und Kohlensäurekapazität des Blutes unter einen bestimmten kritischen Wert gesunken sei, sei eine Rettung nicht mehr möglich. Infolge der Überventilation werde nämlich durch einen sekundär kompensatorisch eingreifenden Regulationsmechanismus die Alkalireserve des Blutes mehr und mehr vermindert und es trete so eine starke Hypokapnie des Blutes ein. Den Zustand primärer Senkung der Kohlensäurespannung bezeichnet Henderson als Akapnie. Diese Auffassung wird wesentlich durch Versuche an Hunden gestützt. Bei ungeschickter, leichter Äthernarkose, die absichtlich lange Zeit im Exzitationsstadium gehalten wird, macht sich eine starke Zunahme der Ventilationsgröße bemerkbar, die alveolare Kohlensäurespannung sinkt, der Kohlensäuregehalt und die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Arterienblutes nehmen ab. Wird aber bei sonst gleichem Vorgehen der Fall der alveolaren Kohlensäurespannung dadurch verhindert, daß der Einatmungsluft erhebliche Mengen von Kohlensäure — bis zu 7⁰/₀ — zugesetzt werden, so sinken Kohlensäurespannung und Kohlensäurekapazität nur mäßig ab, der Blutdruck bleibt hoch, das Tier kommt in gutem Zustand aus der Narkose und erholt sich rasch wieder, während es ohne Kohlensäurezusatz im Schock zugrunde geht. Wird aber die Äthernarkose geschickt durchgeführt, so daß rasch eine tiefe Narkose besteht, so fällt Kohlensäuregehalt und Kohlensäurekapazität des Arterienblutes nur langsam und in geringem Grade. Wird schließlich die Narkose so tief, daß die Tätigkeit des Atemzentrums herabgesetzt wird, so tritt eine Erhöhung des Kohlensäuregehaltes und der Kohlensäurekapazität des Arterienblutes ein. Es hängt also lediglich von der Tiefe der Narkose und von deren Einwirkung auf die Reizschwelle des Atemzentrums ab, ob Kohlensäurespannung und Kohlensäurekapazität erhöht oder gesenkt werden. Henderson und Haggard empfehlen deshalb, bei Einleitung einer Äthernarkose rasch das narkotische Stadium herbeizuführen und während der ganzen Dauer ausreichend tief zu halten. Zur Einleitung der Narkose und nach Aufhören derselben empfehlen sie Sauerstoff mit Zusatz von 8—10⁰/₀ CO_2 atmen zu lassen und dadurch die Atmung gefahrlos zu vertiefen, wodurch sowohl Zufuhr als Ausscheidung des Narkoticums beschleunigt werden.

Im allgemeinen wird bei Narkose die Alkalireserve des Blutes stets vermindert gefunden [Moriss (343), Reimann und Bloom (390)]. Mac Nider (316)

stellte die starke Senkung der Alkalireserve von Hunden nach Einspritzung eines Chloroform-Alkoholgemisches in die Blutbahn fest. Bei spontan oder durch Urannitrat nierenleidenden Tieren ruft diese Hypokapnie eine starke Steigerung der Nierenschädigung hervor, die durch Natriumcarbonatinfusionen wirksam bekämpft werden kann. Nach Äther- und Chloroformnarkosen beim Hunde fanden auch Prentice, Lund und Harbo (387) Abnahme des Bicarbonatgehaltes im Plasma. Dagegen stellte Collip (83) beim selben Versuchstiere nach Äther- und Äthylchloridnarkosen eine relative Zunahme der freien im Verhältnis zur gebundenen Kohlensäure, also eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration fest.

Die Frage, ob die Überventilation oder die Veränderung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute die primäre Veränderung bei der Narkose ist, kann nach diesen Untersuchungen jedoch nicht als geklärt gelten. Die Versuche von Davies, Haldane und Kennaway (87) zeigen ja, daß beim Menschen durch Überventilation zwar die Kohlensäurespannung, nicht aber die Kohlensäurekapazität des Blutes so rasch gesenkt werden kann wie beim Hunde in den Tierversuchen von Henderson und Haggard. Trotz zweistündigen forcierten Atmens war die Kohlensäurebindungskurve in diesen Selbstversuchen konstant geblieben, während die alveolare Kohlensäurespannung bis auf 1,65% abgesunken war. So haben denn auch Atkinson und Ets (8), sowie besonders van Slyke, Austin und Cullen (421) der Anschauung von Henderson widersprochen und auf Grund von Analysen des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute die Auffassung vertreten, daß auch die nach Narkose auftretende Veränderung primär eine echte Acidose sei. Es handle sich dabei entweder um das Eindringen saurer Substanzen in die Blutbahn oder um primäre Abwanderung von Alkali in die Gewebe. Auch Harnanalysen können in diesem Sinne geltend gemacht werden. Collip fand zwar beim Menschen im Urin nach Narkose keine eindeutige Veränderung der Säureausscheidung und des Harnammoniaks. György und Vollmer (149) aber stellten nach reiner Chloroform- und nach Chloroform-Äthernarkose eine starke Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration und der primären Phosphate im Harn fest, also eine beträchtliche Zunahme der Säureausscheidung. Auch dies weist nach ihrer Auffassung auf vermehrte Säurebildung hin. Vielleicht ist die Natur des Narkoticums nicht belanglos und hat gerade das Chloroform eine stärkere Neigung zur Herbeiführung einer acidotischen Stoffwechselstörung. An anderer Stelle (S. 95) haben wir schon darauf hingewiesen, daß auch nach Morphium beim Menschen andere Blutveränderungen auftreten als in den Tierversuchen von Henderson-Haggard. Endres hat beim Menschen auf der Höhe der Morphinwirkung trotz erheblicher Erhöhung der Kohlensäurespannung eine Senkung der Kohlensäurebindungskurve festgestellt, während in den Tierversuchen und nach der Theorie von Henderson eine Erhöhung derselben zu erwarten war. Die Senkung weist mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß auch nach Morphium beim Menschen saure Stoffwechselprodukte in vermehrter Menge in der Blutbahn auftreten und daß die dadurch hervorgerufene Acidose infolge der Morphinwirkung auf das Atemzentrum nicht nur nicht kompensiert, sondern infolge von Kohlensäureretention noch gesteigert wird.

5. Die Schwangerschaftsacidose.

Hasselbalch und Gammeltoft (185) stellten fest, daß während der Gravidität eine Störung der Neutralitätsregulation des Organismus besteht. Ihre Untersuchung kann als Beispiel einer vollständigen Analyse der in Betracht kommenden Verhältnisse gelten. Im einzelnen machten sie folgende Feststellungen: Der prozentuale Ammoniakanteil des Harnstickstoffes ist während der Gravidität erhöht, die aktuelle Acidität des Harns erniedrigt. Die durch Gasanalysen nach Haldane ermittelte Spannung der Blutkohlensäure ist während der Schwangerschaft erniedrigt, es fanden sich Senkungen um 3,5 bis 7,9 mm bei verschiedenen Frauen. Diese Befunde deuten darauf hin, daß während der Schwangerschaft eine vermehrte Säureproduktion stattfindet, die zu kompensieren die betreffenden Vorrichtungen geeignet sind. Tatsächlich zeigen Blutuntersuchungen mit der Gaskette, daß in der Schwangerschaft eine relative Acidose besteht, die durch die herabgesetzte Blutkohlensäurespannung praktisch kompensiert wird. In einigen Fällen von Eklampsie lag eine unkompensierte Acidose vor. Für p_H fand sich vor und nach der Geburt im Durchschnitt eine Differenz von 0,05 (0,00—0,08). Die Natur der in der Schwangerschaft in relativem Überschuß produzierten Säuren ist unbekannt. Die Menge des formoltitrierbaren Stickstoffs im Harn der Schwangeren ist normal, in dem postpuerperalen Zustande aber bedeutend herabgesetzt, gleichviel ob Laktation stattfindet oder nicht. Die Pufferung des Blutes ist vor und nach der Geburt dieselbe. Hasselbalch (189) hat diese Beobachtungen noch durch Bestimmung der Kohlensäurebindungskurve des Blutes ergänzt. Bei 40 mm Kohlensäurespannung ergeben sich für die Kohlensäurekapazität und die Wasserstoffzahl folgende Werte:

CO_2-Kapazität		p_H	
vor	nach	vor	nach
der Geburt		der Geburt	
43	50	7,30	7,33
45	48	7,30	7,33
45	48	7,30	7,34
44	47	7,31	7,33
43	47	7,29	7,34

Etwa gleichzeitig stellten Leimdörfer, Novak und Porges fest (284), daß während der Schwangerschaft die Kohlensäurespannung des venösen Blutes, durch Alveolargasanalysen nach Plesch ermittelt, herabgesetzt war. Die neuen Untersuchungen von Bokelmann und Rother (55), die mittels der Titration der Blutkohlensäure nach Rohonyi, also einer wenig verbindlichen Methode, angestellt sind, haben bisher keine neuen Gesichtspunkte ergeben.

6. Die Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes bei Tetanie.

Der älteren Theorie, die das Auftreten von Tetanie einheitlich auf eine Störung des Kationengleichgewichtes im Sinne einer Verminderung der Calcium- und eines Überwiegens der Kalium- und Natriumionen beziehen wollte, ist neuerdings eine andere gegenübergestellt worden, die die Erscheinungen der Tetanie durch eine Reaktionsverschiebung im Organismus, eine Alkalosis

erklärt. In Rahmen dieser Besprechung kann nicht auf die Frage eingegangen werden, ob und inwieweit eine solche angenommene Alkalosis in das Kationengleichgewicht eingreift, indem sie die Löslichkeit speziell des Calciumions beeinflußt. Auch die Beziehungen des Calcium- und des Phosphations als Spezialfragen des Mineralstoffwechsels fallen über den Rahmen dieser Betrachtung hinaus. Eine kritische Wertung der verschiedenen Theorien über das Zustandekommen der Tetaniesymptome ist dementsprechend nicht beabsichtigt, zumal eine solche Darstellung bei dem augenblicklichen Stande unserer Kenntnisse verfrüht erscheint. Augenscheinlich ist es noch nicht möglich, die verschiedenen Formen von Tetanie auf einen gemeinsamen Generalnenner zu bringen. Wir beschränken uns deshalb darauf, über die bei Tetanie beobachteten Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu berichten, ohne dazu Stellung zu nehmen, wieweit durch diese Störungen die Tetanie hervorgerufen wird.

Die Spasmophilie der Kinder beruht nach Grant (146) ebenso wie die parathyreoprive auf einem Blutkalkdefizit. Calvin und Borovsky (66) fanden bei drei Fällen von Spasmophilie eine Verminderung der Alkalireserve des Blutes, die nach Rückgang der Spasmophilie wieder ansteigt. Sie schließen daraus, daß keine Alkalosis vorgelegen habe, die die Erscheinungen der Spasmophilie erklären könnte. Feststellungen über die Kohlensäurespannung und über die aktuelle Reaktion des Blutes haben sie nicht gemacht, so daß eine alkalische Reaktion des Blutes nicht ausgeschlossen werden kann, falls eine starke Überventilation vorgelegen hat. György (150, 151) dagegen tritt für die Annahme einer alkalotischen Stoffwechselstörung bei manifester Tetanie der Kinder ein, denn er findet im Urin eine Abnahme der Säure- und Ammoniakausscheidung.

Bei einem Falle idiopathischer Tetanie fanden Means, Bock und Woodwell (327) eine unbedeutend hyperkapnische Kohlensäurebindungskurve, den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes aber so hoch, daß die Blutreaktion etwas nach der sauren Seite, auf $p_H = 7{,}28$ verschoben war. Elias und Kornfeld (107) fanden bei sieben Erwachsenen außerhalb der Anfälle Eukapnie des Blutes. Gegen Belastung mit Salzsäure verhielten sie sich wie Gesunde. Phosphorsäure- und Phosphatzufuhr brachte manchmal eine Verschlimmerung des Zustandes.

Auch für die parathyreoprive Tetanie hält Grant (146) an der Theorie des Kalkmangels fest. Wilson, Stearns und Thurlow (467) fanden ausgesprochene und rasche Schwankungen im Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes nach Parathyreoidektomie. Bei parathyreoidektomierten Hunden fanden Hastings und Murray (195) ein rasches Sinken des Kalkgehalts im Serum. Die Kohlensäurebindungskurve zeigt nur die gewöhnliche postoperative Senkung, die sich aber in mäßigen Graden hält. Die mit der Gaskette bestimmte Blutreaktion war unverändert. Dagegen fanden Underhill und Nellans (459), daß nach Parathyreoidektomie mit Einsetzen der Tetanieerscheinungen deutliche Tendenz zu verminderter Alkalireserve auftreten kann. Die Guanidintetanie scheint die Alkalireserve nicht grob zu verändern (Gollwitzer-Meier).

Nach lang anhaltendem forcierten Atmen fanden Davies, Haldane und Kennaway (87) Taubheit und Prickeln in den Extremitäten, fibrilläre Zuckungen im Orbicularis palpebrarum und leichtes Taumeln. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft war bis auf etwa 12 mm herabgesetzt, die Kohlensäurebindungskurve nicht verändert, im Urin wurde unter Zunahme der Diurese

reichlich Alkali ausgeschieden, das Ammoniak verschwand, es trat eine Spur Aceton auf. Collip und Backus (81) haben diese Beobachtungen bestätigt. Auch sie fanden die alveolare Kohlensäurespannung herabgesetzt, im Mittel um 44%. Die Kohlensäurekapazität des Venenblutplasmas war um 14,3% herabgesetzt. Nicht alles verschwundene Alkali hat durch den Urin den Körper verlassen, ein Teil ist von den Geweben aufgenommen und kehrt nach Aufhören der Hyperpnoe in die Blutbahn zurück. Nicht nur im Blut, sondern im ganzen Körper sinkt dabei die Kohlensäurespannung [Campbell (72, 73)], jedoch in ungleichem Maße. Nach einer Hyperventilation, die die Spannung im Blute auf 7,5 mm gesenkt hatte, war sie in der Bauchhöhle 12 mm, unter der Haut 21 mm. Henderson (206) fand es fast unmöglich, maximale Hyperpnoe länger als zwei Minuten aufrecht zu erhalten. Grant und Goldman (145) fanden dann unter denselben Versuchsbedingungen das Auftreten von Erscheinungen der Tetanie (Fußklonus, Chvosteks, Trousseaus, Erbs Symptom, in einem Falle tetanische Krämpfe). Die Alkalireserve des Blutes (nach van Slyke) war vermindert. Von dieser Beobachtung leitet sich die Theorie ab, daß die Tetaniesymptome durch die bei Überventilation auftretende Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite, die Alkalosis, hervorgerufen werde. Das Wort Alkalosis ist zweideutig. Hier ist darunter eine Veränderung der aktuellen Reaktion verstanden, obgleich die Kohlensäurekapazität eher vermindert ist, ein Zustand, der ebenso mißverständlich vielfach als Acidose bezeichnet wird. Porges und Adlersberg (384) beobachteten zwei Fälle von Überventilation und Tetanieanfällen bei hysterischen Personen im Anschluß an ein körperliches und psychisches Trauma. Ferner sahen sie bei hysterischen Individuen, die dauernd oder anfallsweise über den Bedarf hinaus atmeten, Chvosteksches Zeichen. Eine solche Patientin zeigte protrahierte tetanische Anfälle. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft nach Plesch war stark herabgesetzt. Zufuhr von Ammonphosphat brachte Besserung. Porges und Adlersberg bezeichnen den Zustand als neurotische Atmungstetanie. Behrendt und Freudenberg (43) haben den Zustand nochmals eingehend geschildert. Bei solchen Kranken und bei Überventilation nach Encephalitis lethargica sahen Porges und Lipschütz (385) Acetonurie und sehr verstärkte Acetonausscheidung nach Kohlehydratentziehung. Im Anschluß an Davies, Haldane und Kennaway sehen sie die Bildung von Oxysäuren als kompensatorischen Vorgang zur Neutralisation der Alkalosis an. Paroxysmale Hyperpnoe mit Tetanie nach Encephalitis sahen auch Barker und Sprunt (24). Grant (146) sah Tetaniesymptome zweimal auftreten nach medikamentöser Überdosierung von Natr. bicarbonicum. Harrop (176) berichtet von einer Sublimatvergiftung, bei der nach intravenöser Injektion von 60 g Natr. bicarbon. Tetaniesymptome auftraten und das Plasma 80 Vol.-% Kohlensäure enthielt. Haldane macht neuerdings nicht die Alkalose als solche für die Tetaniesymptome verantwortlich. Er weist vielmehr darauf hin, daß durch diese die Sauerstoffdissoziationskurve des Blutes so verschoben wird, daß der Sauerstoff den Geweben nur unter sehr niederem Druck angeboten wird und sieht in der dadurch hervorgerufenen „Anoxämie" ein das Auftreten der Tetanie begünstigendes Moment.

Die Blutveränderungen nach Pylorusverschluß sind im Tierversuch eingehend beobachtet worden. Mac Callum, Lintz, Vermily, Legget

und Boas (310) fanden beim Hunde Abfall der Chloride und Zunahme der Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes. Sie beziehen die Erscheinung auf den Kochsalzverlust durch Erbrechen und konnten durch Kochsalzinjektionen Erleichterung bringen. Mac Cann (322) sah nach diesem Eingriff Erscheinungen von Tetanie auftreten, die er auf die gefundene Alkalosis (in diesem Fall = Zunahme der Kohlensäurebindungsfäligkeit des Plasmas!) bezieht. Auch Hastings, Murray und Murray (194) sowie Haden und Orr (155) fanden Sinken der Chloride und Anstieg der Bicarbonate im Blut nach Pylorusverschluß, letztere auch nach Verlegung des Duodenum und oberen Jejunum (154), nicht jedoch bei Verlegung tieferer Darmabschnitte. Haden und Orr, die unter sechs operierten Hunden mit typischen Blutveränderungen nur einmal typische tetanische Krämpfe sich entwickeln sahen, stellten fest, daß die Kochsalzverluste durch den Urin und durch das Erbrechen meist nicht so erheblich waren, daß sie den Blutbefund erklären können. Sie erörtern deshalb die Frage, ob der Anstieg des Blutbicarbonates überhaupt für die Tetanie verantwortlich ist und nicht Eiweißspaltprodukte, die sie in reichlicher Menge im Blute nachwiesen. Odaira (346) dagegen fand bei Kaninchen nach Unterbindungen in verschiedener Höhe des Darmkanales Meionexie des Blutes, die um so rascher auftrat, je höher oben der Verschluß lag. Odaira zieht daraus den Schluß auf Acidose des Blutes, was allen direkten Bestimmungen der Kohlensäurekapazität widerspricht.

Beim Menschen fand Grant (146) in drei Fällen von Magentetanie jedesmal alkalotische Störungen. Zweimal wurde eine merkliche Erhöhung der Kohlensäurekapazität des Plasmas nachgewiesen, einmal eine starke Abnahme der Chloride im Blut. Der Serumkalkwert war normal. Mac Adam und Gordon (309) beobachteten periodisches Erbrechen mit Acetonurie bei einem 39 Jahre alten Manne. Das Harnammoniak war herabgesetzt, die alveolare Kohlensäurespannung erniedrigt, das Kohlensäurebindungsvermögen des Plasmas erhöht, die Blutreaktion dementsprechend nach der alkalischen Seite verschoben. Niedrige Chloridwerte des Blutes und hohe alveolare Kohlensäurespannung nach der Methode von Plesch sahen andererseits Essen, Kauders und Porges (113) bei einigen Fällen von Erbrechen bei Pylorusstenose. Auch Köhler (259) sah Alkalose nach Chlorverlust durch Erbrechen oder Magenspülungen bei Pylorusstenose. Ein eigener Fall von Magentetanie ist besonders lehrreich. Der 34 Jahre alte Mann kam mit Pylorospasmus, Magensteifungen und schweren tetanischen Anfällen zu. Er erbrach reichlich und litt unter großem Durst. Unter Papaverin und Atropinbehandlung besserte sich der Zustand sehr rasch, die Pylorusfunktion stellte sich wieder her, der ursprünglich auch im Röntgenbild maximal ektatische Magen, der trotz Erbrechens noch einen erheblichen Achtstundenrest enthielt und aus dem zu Beginn zwei Liter Flüssigkeit mit freier HCl ausgehebert wurden, nahm wieder normale Form und Entleerung an. Der Mann wurde beschwerdefrei und verließ die Klinik vorzeitig gegen ärztlichen Rat. Er soll nach Bericht bald wieder unter denselben Symptomen erkrankt und unter schweren tetanischen Krämpfen am 21. 7. 1923 zum Exitus gekommen sein. Den Blutbefund gibt folgende Tabelle.

Bemerkenswert ist die schwere Veränderung der ganzen Blutzusammensetzung: Zu Beginn ist der Gefrierpunkt abnorm tief, feste Substanzen sind

retiniert. Diese Vermehrung kann durch die Erhöhung des Reststickstoffs vollkommen erklärt werden. Der Salzgehalt zeigt ungewöhnlich hochgradige Abweichungen von der Norm, ganz enorme Hypochlorämie (am 24. 4. bis auf 316 mg-%) mit extremster Hyperkapnie des Blutes. Die Abnahme der Chloride ist trotzdem größer als die Zunahme der Bicarbonate, die geringe Leitfähigkeit drückt diese Verarmung an Salzen sehr deutlich aus. Die Kationenbilanz ergibt eine enorme Verarmung an Natriumionen, während Kalium und Calcium in normalen Mengen zugegen sind. Mit zunehmender Besserung tritt ein bemerkenswerter Umschwung in der Blutbilanz ein. Der Reststickstoff kehrt zur Norm zurück. Der Chloridgehalt geht durch einen Normalwert hindurch bis auf den stark pathologischen Wert von 0,1125 Äquivalenten. Gleichzeitig sinkt die Bindungskurve stark ab und zeigt erheblich hypokapnischen Verlauf, ohne daß aber Chlorid und Bicarbonat einen molaren Austausch zeigen würden. Das ist auch nicht zu erwarten, da der Kationengehalt zur Norm zurückgekehrt ist. Natrium weist jetzt einen völlig normalen, Kalium sogar einen auffallend hohen Wert auf. Entsprechend dem hohen Salzgehalt ist jetzt auch die Leitfähigkeit pathologisch hoch. Die Chloride sind während des schweren Zustandes aus dem Blute verschwunden, ohne aber den Körper verlassen zu haben. Wohin sie gekommen sind, ist nicht zu sagen. Mit Eintritt der Besserung tauchen sie wieder auf und zwar in überreichlicher Menge. Bildlich wird man sagen müssen, sie sind verschoben und im Blute nicht greifbar. Sollten die Magendrüsen in diesem Falle Chlorid gehamstert haben? Positive Aufklärung geben die tatsächlichen Bilanzen darüber nicht. Die alveolare Kohlensäurespannung nach Haldane ist im Beginn abnorm hoch. Die Hyperkapnie ist aber so stark, daß trotzdem die Blutreaktion zu alkalisch ist. Der Harn ist recht sauer. Mit dem Umschwung im Befinden kehrt die alveolare Kohlensäurespannung zur Norm zurück und die Blutreaktion verschiebt sich infolge der eintretenden Hypokapnie auf zu saure Werte, obgleich keine Säuretherapie getrieben wurde. Wo liegt bei einem solchen Chaos der erste Fehler? Sollte auch der Pylorospasmus der Ausdruck eines parasympathischen Reizzustandes sein? **Greenwald** (147) ist neuerdings der Auffassung entschieden entgegengetreten, daß die Magentetanie durch die Alkalose hervorgerufen werde, und bringt sie mit dem Chlorverlust in Zusammenhang.

Ob also bei den Fällen von Magentetanie die

Datum	Rest-N		Cl^-		HCO_3^-		δ		$\lambda \times 10^4$	Na		K		Ca		Refr.	Ges.-N	P_H	Alv. CO_2	Urin pH
	mg-%	Mol.	mg-%	gr. aequi	Vol.-%	gr. aequi		Mol.	bei 37°	mg-%	gr. aequi	mg-%	gr. aequi	mg-%	gr. equi	E %	%	regul.		
17. 4. 23	127	0432	398	0680	—	—	0,60	3243	127,1	—	—	—	—	—	—	8,28	1,26	—	54,3 mm	6,1
26. 4. 23	109	0375	377	0644	90%	0409	0,59	3189	148,2	244	1061	12,4	0032	10,0	0050	8,06	1,19	7,54	43,7 „	5,0
2. 5. 23	31	0110	585	1000	61%	0277	0,58	3135	181,7	—	—	—	—	—	—	6,14	0,896	7,40	40,7 „	7,1
7. 5. 23	36	0128	658	1125	38%	0172	—	—	—	300	1304	25,6	0066	9,0	0045	7,0	1,036	7,20	42,0 „	—

tatsächlich meist nachweisbare Hyperkapnie und alkalische Blutreaktion die Tetaniesymptome hervorrufen, oder ob beide ebenso wie die sonstigen schweren Blutveränderungen eine dritte gemeinsame Ursache haben, mag nicht als endgültig entschieden gelten.

7. Über das Säure - Basen - Gleichgewicht bei verschiedenen Krankheiten.

Im anaphylaktischen Schock fand Eggstein (106) eine erhebliche Senkung der Kohlensäurekapazität des Blutes. Bei Hunden und Meerschweinchen trat nach Reinjektion von Pferdeserum oder Eieralbumin eine rasch fortschreitende Hypokapnie ein, die sich, wenn das Tier überlebte, in sechs Stunden ausglich. Acidose und anaphylaktische Blutdrucksenkung gingen einander auch dem Grade nach parallel, nicht aber die Schwere der Symptome überhaupt. Die Hunde starben meist, wenn die Kohlensäurekapazität unter 25% herabsank. Natr. bicarbonicum prophylaktisch gegeben, schwächt bei Hunden, nicht aber bei Meerschweinchen, meist den Schock etwas ab. Hirsch und Williams (239) konnten diese Angaben in Versuchen an Kaninchen bestätigen. Die mit der Gaskette gemessene aktuelle Reaktion des Herzblutes verschob sich von p_H 7,69 auf 7,15 nach der sauren Seite. Die Alkalireserve sank von 58 auf 28 Vol.-%.

Bei der Osteomalacie fanden Porges und Novak (345) eine Senkung der Kohlensäurespannung der nach Plesch untersuchten Alveolarluft.

Bei Beriberi des Menschen bestimmte Hayashi (197) den Kohlensäuregehalt und die Acetonkörper des Blutes. Bei kardiovasculärer Form fand er stets geringe oder mittelstarke Acidosis, bei ödematösen Formen nur geringe, bei sensibel-motorischen und bei leicht ödematösen fand sich meist keine Acidosis. Wenn die Krankheit sich verschlimmert, nimmt die Acidosis im allgemeinen zu und fällt mit der Besserung. Bei Tauben, die an Beriberi litten, fand Fleisch (122) ein mäßiges Absinken des Kohlensäuregehaltes im Blute und eine gegen die Norm verminderte Differenz im Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes. Er schließt daraus, da er analoge Befunde auch bei der Cyankalivergiftung erheben konnte, darauf, daß zwar ein reichliches Sauerstoffangebot besteht, daß dieses aber von den Geweben nicht mehr genutzt werden kann, und zwar entsprechend der Theorie von Heß infolge Verarmung an Oxydasen.

Bei Hungerödem während des Krieges fanden wir (Straub und Meier) in einem Falle die Kohlensäurebindungskurve etwas unterhalb des für damalige Verhältnisse geltenden Normalbezirkes verlaufend. Die alveolare Kohlensäurespannung nach Haldane war mit 33,4 mm etwas zu tief. Die Blutreaktion, $p_H = 7{,}32$, war normal. Nach 25 Tagen war bei wesentlicher Besserung des Zustandes die Kohlensäurebindung um 10 Vol.-% höher gestiegen und lag jetzt nahe dem Oberrande des Normalbezirkes der Weltliteratur, dessen Unterrand sie sich zuerst angeschmiegt hatte. Die Kurve hat also den ganzen Normalbezirk überstrichen. Ein ödemkranker Katatoniker aus einer Irrenanstalt mit ganz beginnendem Lidödem dagegen hatte eine Kohlensäurebindungskurve, die ganz am Oberrande des Normalbezirkes der Weltliteratur lag. Die gefundenen Werte sind folgende:

K. Ödemkrankheit.

5. 11. 1917.	CO_2-Spannung . .	11,4	29,7	57.7	141,2	Alv. CO_2-Spannung
	CO_2-Kapazität . .	31,3	39,3	49,2	69,9	33,4 mm Hg.
			39,3			
30. 11. 1917.	CO_2-Spannung . .	11,3	32,5	64,0	143,2	
	CO_2-Kapazität . .	41,5	49,6	58,9	76,3	
		41,0	50,6	61,5		

Ödemkranker Katatoniker.

24. 12. 1917.	CO_2-Spannung . .	9,1	27,0	56,6	140,4
	CO_2-Kapazität . .	34,3	51,1	58,0	77,6
		31,8	47,3	56,2	81,6

Ein Fall höchstgradiger Inanition infolge eines Oesophaguscarcinoms (Körpergewicht 33 kg) hatte eine Kohlensäurebindungskurve, die nahe dem Oberrande des Normalbezirkes der Weltliteratur verläuft:

CO_2-Spannung	15,0	57,4	140,6	228,0
CO_2-Kapazität	38,0	63,9	73,0	81,2
		59,2		82,3

Bei der wichtigen Stellung der Leber im Rahmen der Einrichtungen zur Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichtes mußte mit der Möglichkeit von Störungen bei Leberkrankheiten gerechnet werden. Zwei Fälle von akuter gelber Leberatrophie, deren Blut zu untersuchen wir Gelegenheit hatten, boten jedoch keine ausgesprochenen Abweichungen ihrer Kohlensäurebindungskurven. Die des ersteren Falles liegt etwas oberhalb des jetzt gültigen Normalbezirkes, aber im Rahmen dessen, was wir während des Krieges bei gleich ernährten Normalpersonen fanden. Im zweiten Falle, den wir kürzlich beobachten konnten, liegt die Bindungskurve eher etwas unterhalb des Normalbereichs. Wenn demnach auch die Regulation keine so zuverlässige zu sein scheint wie beim Gesunden, so liegen doch keine groben Störungen vor.

S. 5. 6. 1919. Akute gelbe Leberatrophie.

CO_2-Spannung	25,3	55,9	130,1	212,4
CO_2-Kapazität	59,6	65,0	81,4	93,0
	55,4	68,9	83,0	92,8

St. 19. 12. 1922. Akute gelbe Leberatrophie.

CO_2-Spannung	32,1	46,2	92,0	NaCl 564 mg-% Rest-N 30,8 mg-%
CO_2-Kapazität	34,5	50,0	55,6	Ges.-N 1,05 gr-% δ —0,59°.
	32,1	46,2		

VIII. Die kardiale Dyspnoe.

Über keine Form der Schweratmigkeit finden sich so widerstreitende Auffassungen und so abweichende positive Befunde in der Literatur wie über die Schweratmigkeit der Herzkranken. Im allgemeinen kann man eine Neigung feststellen, allerlei verschiedene Zustände unter dem Begriff der kardialen Dyspnoe zusammenzufassen, die ätiologisch nicht einheitlich sind. Die Bestrebungen einiger älterer Kliniker, die Bedeutung der peripheren Blutgefäße für den Blutumlauf neben der des Herzens zu betonen, haben nur selten ausreichende Beachtung gefunden. Dazu kommt, daß die Schweratmigkeit älterer Leute mit Hochdruck vielfach ohne weiteres der kardialen Dyspnoe zugerechnet wird, obgleich sie ein durchaus eigenartiges Gepräge zeigt und in recht vielen Fällen ohne sonstige Zeichen einer unzureichenden Herztätigkeit auftritt. In der

deutschen Literatur wird sie vielfach der renalen Dyspnoe zugezählt. Die Auflösung des Begriffs der kardialen Dyspnoe nach pathogenetischen Gesichtspunkten erscheint uns als dringende Aufgabe. Erst die allerletzten Jahre haben positive Unterlagen gebracht, die eine Entwirrung der verwickelten Verhältnisse anbahnen. Die bei dekompensierten Herzkranken auftretende Verlangsamung des Blutstroms führt zu sekundären, in die Atmungsregulation eingreifenden Vorgängen an sehr vielen verschiedenen Stellen. Ihre Einflüsse auf das Gesamtbild werden sich im Einzelfall verschieden stark bemerkbar machen. Nur eine genaue Analyse aller für die Atmungsregulation in Betracht kommenden Faktoren kann im Einzelfalle eine Klärung bringen, die in jedem Falle die gerade hier wesentlich in Betracht kommende Funktionsstörung aufdeckt und dadurch Anhaltspunkte für das therapeutische Handeln gibt.

Vor allem durch die spirometrischen Untersuchungen Siebecks (409) sind wir darüber unterrichtet, daß die Atembewegungen beim Herzkranken einen geringeren Nutzeffekt haben. Bei der Exspiration wird ein größerer Teil der Inspirationsluft wieder ausgeschieden als normalerweise bei gleicher Atemexkursion. Außerdem ist die Durchmischung der eingeatmeten Luft im Lungenhohlraum keine so gleichmäßige, weil die Inspirationsluft nicht gleichmäßig verteilt wird [Bruns (61), Siebeck (409)]. Nach sechsmaligem tiefem Ein- und Ausatmen derselben Gasmischung ist noch nicht wie beim Gesunden eine gleichmäßige Gasmischung erzielt. Dies erklärt sich nach Siebeck durch eine geringere Dehnbarkeit der Alveolarwände, vielleicht im Sinne einer Lungenstarre nach der Theorie von Baschs, außerdem aber durch die sehr häufige Komplikation durch Stauungsbronchitis und andere Lungenveränderungen. Der Herzkranke muß also schon in der Ruhe die Atmungsgröße auf ein höheres Maß einstellen, um dieselbe Lüftung seiner Alveolen zu erzielen wie der Gesunde. Bei durch körperliche Arbeit gesteigerten Anforderungen an die Atmung wird schon aus diesem Grunde leicht die Grenze überschritten, bei der die Lüftung der Lungenbläschen noch zureicht. Dann muß Schweratmigkeit auftreten.

Proben der Alveolarluft zu gewinnen ist beim Herzkranken nicht immer möglich. Schweratmige Kranke können die zur Entnahme der Analysenproben erforderlichen Atembewegungen nicht immer vorschriftsmäßig ausführen. Die letzte Probe der Ausatmungsluft hat dann noch nicht dieselbe Zusammensetzung wie eine Durchschnittsprobe der Alveolarluft, sondern niedrigeren Kohlensäure- und höheren Sauerstoffgehalt. Die Analyse der Sackluft nach dem Verfahren von Plesch gibt ebenfalls wegen der ungenügenden Durchmischung der Gase keine verbindlichen Werte [Siebeck (409)]. Angaben über niedrigen Kohlensäure- und hohen Sauerstoffgehalt der Lungenluft bei Herzkranken sind deshalb stets mit Mißtrauen zu betrachten. Die Angaben über die alveolare Kohlensäurespannung bei kardialer Dyspnoe sind denn auch nicht einheitlich. Fitzgerald (119) fand nach der Methode von Haldane bei Herzkranken mit Ausnahme der kongenitalen Vitien in der Ruhe normale Kohlensäurespannung. Beddard und Pembrey (41) dagegen fanden sie niedrig bei dekompensierten Herzkranken, Sonne (426) teils normal, teils sehr tief, Peters und Barr (364) niedrig im Vergleich zur Kohlensäurekapazität des Venenblutplasmas, Lewis, Ryffel, Wolf, Cotton und Barcroft (286) einmal normal, einmal sehr hoch, Straub und Meier (441) normal oder erhöht, Krötz (262) meist normal. Bei

erregter Herztätigkeit von Soldaten fand Drury (103) die alveolare Kohlensäurespannung etwas niedriger als bei seinen Kontrollen, doch liegen die ermittelten Werte noch im Bereich der Norm. Nach der Methode von Plesch, die die Kohlensäurespannung des venösen Lungenblutes mißt, fanden Porges, Leimdörfer und Markovici (380) bei nicht dyspnoischen Herzkranken normale Kohlensäurespannung, bei dyspnoischen deutliche Herabsetzung. Erhöhte Werte sind nach ihrer Auffassung der Ausdruck einer pulmonalen, nicht einer kardialen Dyspnoe. Peabody (358) teilt seine Herzkranken in zwei Gruppen, deren eine bei Dekompensation eine niedere Kohlensäurespannung aufweist, die mit Besserung des Zustandes ansteigt. Die andere Gruppe zeigt das umgekehrte Verhalten, hohe Kohlensäurespannung im Stadium der Schweratmigkeit und Rückkehr zu niedrigeren normalen Werten bei Eintritt der Kompensation. Auch Peters und Barr (304) finden die Pleschwerte absolut niedrig, aber relativ hoch gegenüber den Haldanewerten. Auch Sonne (426) weist ebenso wie Krötz (262) darauf hin, daß im Stadium der Dekompensation der Unterschied zwischen arterieller und venöser Kohlensäurespannung oft auffallend groß ist, was auf verlangsamte Blutzirkulation im großen Kreislauf hinweist. Der Nachweis von Peabody (359), daß bei Kranken mit abnorm niedriger Kohlensäurespannung der Alveolarluft durch Zusatz kleiner Kohlensäuremengen zur Einatmungsluft viel stärkere Überventilation entsteht als bei Gesunden, erklärt sich daraus, daß nur durch gewaltige Überventilation die alveolare Kohlensäurespannung auf dem für diese erforderlichen niedrigen Werte gehalten werden kann.

Die widersprechenden Ergebnisse der Alveolargasanalysen können nur durch Untersuchung des Blutes geklärt werden. Bei Bestimmung der Kohlensäurebindungskurve ergeben sich nur unbedeutende Abweichungen von der Norm, die keinesfalls geeignet sind, die Schweratmigkeit zu erklären. Sonne und Jarlöv (427) fanden fünfmal Eukapnie, einmal leichte Hypokapnie. Unsere eigenen Beobachtungen [Straub und Meier (441)] ergeben Eukapnie. Da wir die diesbezüglichen Zahlen noch nicht veröffentlicht haben, seien einige derselben mitgeteilt:

1. S. 9. 6. 1917. Kardiale Dyspnoe.

CO_2-Spannung	34,4	39,9	Alv.C O_2-Spannung 46,0 mm.	
CO_2-Kapazität	54,9	56,8	p_H regul. = 7,32	p_H reduc. = 7,36
	55,4			

2. M. Schwerste Herzinsuffizienz. 19. 6. 1917.

CO_2-Spannung	21,2	33,3	Alv. CO_2-Spannung 36,6	
CO_2-Kapazität	45,8	57,4	p_H regul. 7,58	p_H reduc. 7,34
	44,1	53,7		

Dieselbe, noch schwerer dekompensiert. 15. 7. 1917.

CO_2-Spannung	11,8	35,7	47,7	Alveolargasanalyse wegen Dyspnoe unmöglich. p_H reduc. 7,39.
CO_2-Kapazität	41,0	56,7	64,5	

3. St. 24. 6. 1917. Schwere kardiale Dyspnoe.

CO_2-Spannung	31,0	39,3	47,6	Alv. CO_2-Spannung 51,7 mm.
CO_2-Kapazität	50,1	55,9	60,6	p_H regul. 7,25 p_H reduc. 7,36.
	49,5		59,4	

Die Kurven verlaufen alle am Oberrande des Normalbezirkes der Weltliteratur oder dicht darüber, Fall 2 zeigt mit Zunahme der Dekompensation eine weitere Erhöhung um etwa 4 Vol.-%. Peters und Barr (364, 368) fanden unter

sieben dekompensierten Herzkranken dreimal eine Erniedrigung der Kohlensäurebindungskurve, die mit erreichter Kompensation bei zweien wieder normal wurden. Die Bestimmung der Alkalireserve des Venenblutes ließ diese Veränderungen nicht erkennen. Niedrige Lage der Bindungskurve ist nicht charakteristisch für den Grad der Dekompensation, also offenbar von andern Umständen als von dieser abhängig. Strauß (456) fand in einem kompensierten Falle Eukapnie, in einem dekompensierten starke Hypokapnie. Atchley, Loeb, Benedikt und Palmer (7) teilen vollständige Bilanzen der Blutzusammensetzung von Herzkranken mit und finden keine übereinstimmenden Veränderungen. Manchmal war der Kohlensäuregehalt ziemlich niedrig. Peabody (358) hat das Blut Herzkranker mit Atmosphären bekannter Kohlensäurespannung in Gleichgewicht gesetzt und dann seine aktuelle Reaktion mit der Gaskette bestimmt. Dreimal fand er sie normal, dreimal eher zu basisch, was auf hohe Lage der Bindungskurve hinweist. Ob bei diesen Kranken nicht tatsächlich im Arterienblute eine abnorm hohe Kohlensäurespannung geherrscht hat, die die Reaktion auf den Normalwert brachte, ist nicht ersichtlich. Lewis, Ryffel, Wolf, Cotton und Barcroft (286) stellten die Sauerstoffdissoziationskurve fest und fanden bei ihren echten Herzfällen eine Meionexie, die durch Kohlensäure erklärbar ist, bei den Spezialfällen mit Hochdruck und niederer alveolarer Kohlensäurespannung dagegen war ebenfalls Meionexie nachweisbar, die auf einer echten Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes beruht. Eppinger und Schiller (112), die das Blut für ihre Analysen der Arterie entnahmen, fanden siebenmal normale Bindungsfähigkeit, viermal war diese niedrig, sechsmal pathologisch hoch. Unter den letzteren Fällen waren zwei mit Pneumonie kompliziert. Veränderungen der Kohlensäurebindungskurve sind also nach übereinstimmendem Urteil nicht charakteristisch für Kreislaufinsuffizienzen, auch wo die Lage der Bindungskurve nicht normal ist, geht die Verschiebung nicht der Schwere der Dekompensation parallel.

Die letzte Entscheidung wurde durch Analyse der Gase des Arterienblutes selbst gewonnen. Hürter (247) fand unter drei kompensierten Herzkranken den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes zweimal normal, einmal pathologisch hoch, bei vier dekompensierten war der Kohlensäuregehalt normal oder an der obern Grenze der Norm. Harrop (175) stellte niedrig normalen, vereinzelt zu niederen Kohlensäuregehalt fest, ebenso Eppinger und Schiller (112). Campbell und Poulton (70) ermittelten als erste durch Arterienpunktion alle Werte, die für die Beurteilung der Atmungsregluation erforderlich sind. Die aus der Bindungskurve und dem Kohlensäuregehalt des Arterienblutes ermittelte arterielle Kohlensäurespannung war bei ihren drei Klappenfehlern recht hoch normal, zwischen 40 und 46 mm Hg und erreichte in einem Falle mit Nierenkomplikation den bemerkenswerten Wert von 56 mm. Dieser Patient war auch bei ruhigem Sitzen atemlos. Die aus diesen Angaben berechneten Wasserstoffzahlen bewegen sich an der Grenze der Norm, zwischen $p_H = 7{,}29$ und 7,31 bei den Klappenfehlern und ergeben für den Fall mit renaler Komplikation den deutlich zu sauern Wert von $p_H = 7{,}20$, der ausschließlich auf die hohe Kohlensäurespannung zu beziehen ist. Die Autoren kommen dementsprechend auch zu dem bindenden Schluß, daß bei Herzfällen ein Faktor der Atemnot die erhöhte arterielle Kohlensäurespannung ist. Weiter ergab sich die ungeheuer wichtige Tatsache, daß die alveolare und die arterielle Kohlensäurespannung, die bei

Nichtschweratmigen bis auf wenige Millimeter übereinstimmt, bei Atemlosen differiert. Die alveolare Spannung ist stets niedriger als die arterielle, was beweist, daß in diesen Fällen der Gasaustausch in der Lunge gestört ist. Zu übereinstimmenden Ergebnissen gelangen Peters und Barr (364—366). Auch sie finden den erwähnten Unterschied zwischen alveolarer und arterieller Kohlensäurespannung. Auch sie stellen fest, daß die arterielle Kohlensäurespannung bei Herzkranken relativ hoch zur Bindungskurve gelegen ist und daß durch diese relativ zu hohe Kohlensäurespannung die Blutreaktion zu sauer ist. Durch neue Untersuchungen an größerem Material haben Campbell, Hunt und Poulton (71) ihre ursprünglichen Feststellungen ergänzen und in den wesentlichen Punkten vollkommen bestätigen können. Bei dyspnoischen Mitralstenosen fanden sie die Kohlensäurebindungskurve häufig normal, manchmal niedrig, die Kohlensäurespannung war normal, herabgesetzt oder erhöht. Die Wasserstoffionenkonzentration hat die Tendenz nach der sauren Seite.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich zusammenfassend über das Verhalten der chemischen Atmungsreize bei der kardialen Dyspnoe folgendes Bild. Die typische kardiale Dyspnoe ist eine Kohlensäuredyspnoe. Eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute besteht bei rein kardialer Dyspnoe nicht. Die Annahme von Porges, Leimdörfer und Markovici, daß die niedrige alveolare Kohlensäurespannung dyspnoischer Herzkranker das Bestehen einer Acidose beweise und daß die kardiale Dyspnoe demnach eine hämatogene Dyspnoe sei, ist unzutreffend. Im Gegenteil ist die Kohlensäurespannung im Arterienblute der Herzkranken normal oder pathologisch hoch. Auch wo sich die Kohlensäurespannung im normalen Bereich hält, ist sie oft relativ zu hoch im Vergleich mit der Höhenlage der Bindungskurve, so daß dadurch eine Tendenz der aktuellen Blutreaktion nach der sauren Seite besteht, die entsprechend der Reaktionstheorie der Atmungsregulation für die vermehrte Ventilation verantwortlich zu machen ist. Senkung der Kohlensäurebindungskurve, Hypokapnie des Blutes, die manchmal bei Herzkranken zur Beobachtung kommt, steht in keiner Beziehung zu der Insuffizienz des Kreislaufs und ist durch Komplikationen hervorgerufen, unter denen eine Störung der Nierenfunktion die wichtigste Rolle spielt. Wo Hypokapnie des Blutes bei Herzkranken beobachtet wird, ist sie in der Regel wenig hochgradig und steht in keinem Verhältnis zu dem Grade der Schweratmigkeit. Die alveolare Kohlensäurespannung der Herzkranken ist nur in einem Teile aller Fälle ebenso hoch wie die des Arterienblutes. Auch sie weist dann normale oder pathologisch hohe Werte auf. Bei vielen Herzkranken ist die Kohlensäurespannung der Alveolarluft erheblich niedriger als die des Arterienblutes, was auf eine Störung des Gasaustausches in der Lunge hinweist. Zur Überwindung des dem Gasaustausch in der Lunge gesetzten pathologischen Widerstandes ist eine wesentlich größere Druckdifferenz erforderlich als in der Norm. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft muß auf pathologisch niedere Werte eingestellt werden, damit die Kohlensäurespannung auf oder nahe dem Normalwerte gehalten werden kann. Die abnorm tiefe Einstellung der alveolaren Kohlensäurespannung ist nur durch eine erhöhte Ventilationsgröße erreichbar. Auch darin liegt ein wesentlicher Faktor zum Zustandekommen der kardialen Dyspnoe. Die Atembewegungen des Herzkranken haben einen geringeren Nutzeffekt als beim normalen. Der Herzkranke muß

eine höhere Ventilationsgröße einstellen, um dieselbe Lüftung der Alveolen zu erreichen. Dies ist der dritte Faktor, der für die kardiale Dyspnoe von Bedeutung ist.

Wodurch ist nun aber die Kohlensäurespannung des Arterienblutes bei Herzkranken höher als der Blutzusammensetzung entspricht? Infolge der verlangsamten Zirkulation durch die Gewebe muß die Volumeinheit des Blutes eine größere Kohlensäuremenge befördern als in der Norm. Dies ist nur möglich durch einen pathologisch hohen Zuwachs des Kohlensäuredruckes beim Wege durch die Capillaren. Dementsprechend ist auch der Unterschied des Kohlensäuredrucks im Venenblut gegenüber dem Arterienblut abnorm hoch. Bei der kurzen Verweildauer des Blutes in den Lungen ist damit zu rechnen, daß dieses abnorm kohlensäurereiche Blut der Lungenarterie in der Lunge nicht Zeit findet, seine Kohlensäure ausreichend an die Luft abzugeben und daß hierin der Grund für die hohe arterielle Kohlensäurespannung liegt. Allein beim Gesunden steigt nach Muskelarbeit die venöse Kohlensäurespannung auf noch wesentlich höhere Werte als beim dekompensierten Herzkranken und doch gelingt es, wenn auch nicht gleich zu Beginn der Arbeit, die arterielle Kohlensäurespannung auf der Norm oder auf einem noch wesentlich tieferen Werte zu halten. Und dabei ist nach Muskelarbeit der Blutdurchfluß durch die Lunge stark beschleunigt, während beim dekompensierten Herzkranken der Blutumlauf auch in den Lungen verlangsamt ist, so daß das Blut bei seiner längeren Verweildauer bequem die Möglichkeit hätte, den Gasaustausch mit der Alveolarluft bis zu völligem Gleichgewicht zu treiben. Wenn dies nicht erreicht wird, wenn im Gegenteil die Spannungsdifferenz zwischen Arterienblut und Alveolarluft abnorm groß ist, so muß dies an der Lunge selbst liegen. Die mangelhafte Lüftung der Alveolen als solche mag daran einen Teil der Schuld tragen. Ein Teil des Blutes strömt an besonders schlecht gelüfteten Alveolen vorbei, behält im wesentlichen seine venöse Beschaffenheit und mischt sich dem in andern Bezirken besser gelüfteten Blute bei. Und doch ist es fraglich, ob bei Insuffizienz des Blutkreislaufs diese Kurzschlußtheorie die Erscheinungen völlig zu erklären vermag. Wahrscheinlich kommt man in vielen Fällen nicht ohne die Annahme aus, daß eine Schädigung in der Durchlässigkeit der Alveolarepithelien für Gase wesentlichen Anteil an der Erschwerung des Austausches besitzen, daß also bei Herzkranken eine Pneumonosis im Sinne Brauers besteht.

Durch die Beachtung der Verhältnisse des Sauerstofftransportes erhält diese Auffassung eine wesentliche Stütze. Schon das stark cyanotische Aussehen vieler Herzkranker beweist die ungenügende Arterialisation des Capillarblutes. Diese kann darauf beruhen, daß das Capillarblut infolge der verlangsamten Strömung abnorm weitgehend reduziert werden muß, um die Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Dieses Moment hat sicher einen gemessenen Anteil an dem Zustandekommen der Cyanose. Doch wurde schon frühzeitig der Gedanke erörtert, ob nicht auch schon das Arterienblut unzureichend mit Sauerstoff gesättigt sei. Auf den absoluten Sauerstoffgehalt des Arterienblutes bei Herzkranken, den Eppinger und Schiller (112) bestimmt haben, kommt es dabei weniger an. Denn er hängt in erster Linie vom Hämoglobingehalt ab und wird sich deshalb bei Herzkranken mit ihren oft hohen Hämoglobinwerten meist im Bereiche der Norm halten, auch wenn das Hämoglobin durchaus nicht vollkommen mit Sauerstoff gesättigt ist. Vielmehr ist,

wie schon Hürter (247) richtig erkannt hat, der mehr oder weniger vollständige Grad der prozentualen Sättigung des Hämoglobins entscheidend, denn von ihm hängt es ab, unter welchem Drucke der Sauerstoff dem Gewebe angeboten wird. Hürter fand bei einzelnen seiner dekompensierten Herzkranken eine unvollständige Sauerstoffsättigung des Arterienblutes und dies ist ein seitdem immer wiederkehrender Befund [Harrop (175), Barach und Woodwell (11)]. Letztere fanden nur 76—88% des Hämoglobins im Arterienblute mit Sauerstoff gesättigt, bei Harrop finden sich Werte von 83—93%. Die Fälle mit der schlechtesten Sauerstoffsättigung sind durch Lungenemphysem kompliziert, mit Ausnahme des extremsten, bei dem Vorhofflimmern bestand. Auch der Sauerstoffbestand des Venenblutes ist nach Lundsgaard (301—303) bei dekompensierten Herzkranken abnorm niedrig. Der Vergleich mit der Sauerstoffsättigung des Arterienblutes zeigt, daß diese starke Reduktion des Venenblutes im wesentlichen doch erst in den Capillaren als Folge der Stromverlangsamung entsteht [Barach und Woodwell (11)]. Daß bei cyanotischen Herzkranken die ungenügende Sauerstoffsättigung des Arterienblutes nicht durch Abschluß einzelner Alveolarbezirke von der Atmung, sondern durch mangelhaften Sauerstoffaustausch durch die Alveolarepithelien in der ganzen Lunge hervorgerufen wird, dafür spricht die Besserung der arteriellen Sauerstoffsättigung, die durch Sauerstoffeinatmung bei diesen Kranken erreicht werden kann [Barach und Woodwell (11)]. Das dadurch erhöhte Druckgefälle bringt den Sauerstoff trotz des Hindernisses mit ausreichendem Drucke bis an das Blut in den Lungencapillaren heran. Die ungenügende Sauerstoffsättigung des Arterienblutes mag immerhin in hochgradigen Fällen so merkbar sein, daß zumal bei Verlangsamung des Blutumlaufes das Atemzentrum unter dem Sauerstoffmangel zu leiden beginnt. Dann werden sich ähnliche Verhältnisse einstellen wie auf hohen Bergen. Wie dort, so muß dann auch bei Herzkranken kompensatorisch eine Tendenz zu Senkung der Kohlensäurebindungskurve, zu Hypokapnie des Blutes auftreten. Es mag sein, daß eine mäßige Hypokapnie bei manchen Herzkranken auf diesem Wege zustande kommt. Ob aber dieser Faktor, der eine neue Komponente für das Zustandekommen einer Dyspnoe bei Herzkranken darstellen würde, tatsächlich eine wesentliche Rolle spielt, möchten wir nicht ohne weiteres behaupten. Nicht dem Sauerstoffmangel, sondern der Kohlensäure weisen wir vielmehr die entscheidende Rolle bei der Erklärung der kardialen Dyspnoe zu.

Besonders ungünstige Verhältnisse für die Arterialisation des Blutes scheinen bei hochgradiger Frequenzsteigerung des Herzens zu bestehen. Carter und Stewart (74) fanden bei einem Falle von paroxysmaler Tachykardie während des Anfalls eine recht unvollständige Sauerstoffsättigung des Arterienblutes, ohne daß eine Lungenstauung nachweisbar war. Auch der Kohlensäuregehalt war im Anfall und auch noch eine Stunde nach diesem auffallend niedrig.

Eine Sonderstellung nehmen die Fälle von angeborenen Herzfehlern ein, bei denen eine abnorme Kommunikation zwischen großem und kleinem Kreislauf besteht, so daß sich dem aus den Lungen kommenden arterialisierten Blute anderes beimengen kann, das nicht mit der Außenluft in Berührung gekommen ist und dadurch seine venöse Beschaffenheit beibehalten hat. Theoretisch muß sich dies vor allem im Sauerstoffgehalt geltend machen, da dieser in den Lungen nicht über die maximale Sättigung hinaus erhöht werden kann. Mischt sich nun dem gesättigten nichtarterialisiertes venöses Blut bei, so muß sofort

die Sauerstoffsättigung und noch mehr die Sauerstoffspannung stark sinken. Die erhöhte Kohlensäurespannung des nicht arteralisierten Blutes dagegen kann dadurch ausgeglichen werden, daß das die Lungen passierende Blut auf eine abnorm niedrige Kohlensäurespannung gebracht wird, so daß das durch die Aorta strömende Mischblut schließlich die richtige Kohlensäurespannung erhält. Wo freilich die abnorme Kommunikation das Blut in umgekehrter Richtung, aus dem linken in das rechte Herz treibt, da wird die Lunge nicht umgangen. Falls auch in solchen Fällen Cyanose besteht, kann sie nicht einfach auf mechanische Verhältnisse zurückgeführt werden. Die tatsächlich vorliegenden Bestimmungen sind nicht sehr reichlich. Campbell, Hunt und Poulton (71) fanden im Arterienblute tatsächlich meist eine unvollständige Sauerstoffsättigung. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft fand Fitzgerald (119) in einem Falle von kongenitalem Herzfehler beträchtlich unterhalb des Normalwertes. French, Pembrey und Ryffel (127) sahen bei fünf derartigen Fällen Werte von 32, 27, 26, 22 und 18 mm alveolarer Kohlensäurespannung. Campbell, Hunt und Poulton erweiterten dies durch die Feststellung, daß auch im arteriellen Blute die Kohlensäurespannung niedrig ist. Außerdem stellten sie auch eine niedrige Lage der Kohlensäurebindungsfähigkeit fest. Wir selbst hatten Gelegenheit, zwei derartige Fälle zu untersuchen. Bei beiden war die alveolare Kohlensäurespannung niedrig, im ersten Falle an der untersten Grenze der Norm, im zweiten dicht darunter. Der erste Fall zeigte eine normale Lage der Kohlensäurebindungskurve. Im zweiten Falle verläuft sie dicht an der unteren Grenze des Normalbezirkes, also tiefer als wir damals unter den Ernährungsverhältnissen des Krieges die Bindungskurven normaler Personen verlaufen sahen. Unter der Annahme, daß bei diesen Fällen die arterielle Kohlensäurespannung der in der Alveolarluft bestimmten entspräche, würde sich die Reaktion des Arterienblutes in beiden Fällen im Bereich der Norm gehalten haben. Doch ist diese Berechnung gerade hier mit einer beträchtlichen Unsicherheit behaftet.

1. Sch. Ductus Botalli apertus. 7. 7. 1917.

CO_2-Spannung	16,7	35,8	Alv. CO_2-Spannung 35,5 mm.
CO_2-Kapazität	37,1	50,1	p_H regul. = 7,39.
	38,1	53,4	

2. R. Morbus caeruleus. Ductus Botalli apertus. 22. 1. 1919.
Hämoglobin 120%, Erythrocyten 7 500 000.

CO_2-Spannung . .	29,4	53,7	125,4	182,6	233,0	Alv. CO_2-Spannung 34,4
CO_2-Kapazität . .	38,5	53,4	64,3	75,7	89,6	p_H regul. 7,33.
	37,6		66,5		88,1	

Ob der demnach bei manchen kongenitalen Herzfehlern gefundene niedrige Verlauf der Kohlensäurebindungskurve infolge des Sauerstoffmangels auftritt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Doch scheint dies die wahrscheinlichste Erklärung zu sein.

Blutgasanalysen geben interessante Aufschlüsse über das Wesen der Orthopnoe. Nach Hofbauer (241, 242) wird die aufrechte Körperhaltung deshalb bevorzugt, weil sie eine Verbesserung der Zirkulation herbeiführt. Infolge Tiefertretens des Zwerchfells wird die Lunge stärker angespannt und dadurch diese Hilfskraft für den Kreislauf mehr in Anspruch genommen. Die muskulären und elastischen Kräfte der Bauchwand werden stärker zur Förderung

des Blutlaufs in der unteren Körperhälfte herangezogen. Daß diese rein mechanische Erklärung nicht ausreicht, um das Wesen der Orthopnoe zu erklären, zeigen die Blutgasanalysen von Eppinger und Schiller (112). Brachten sie einen orthopnoischen Herzkranken in eine horizontale Körperlage, indem sie ihm seine Stützen und Kopfpolster entzogen, so zeigte sich neben den bekannten Erscheinungen des Lufthungers ein deutliches Absinken des Stauerstoffgehaltes und ein starkes Ansteigen des Kohlensäurewertes im arteriellen Blute. Dies weist auf eine ungenügende Arterialisation des Blutes in den Lungen bei horizontaler Körperhaltung hin und ist offenbar auf die Erschwerung des Gasaustausches in der Lunge bei dekompensierten Herzkranken zu beziehen. Es zeigt zugleich, wie maßgebend für die ungenügende Arterialisation des Arterienblutes bei Herzkranken jede Erschwerung der Lungenlüftung ist.

IX. Veränderungen der Alkalireserve durch physikalische Einwirkungen.

Im Fieber stellte Geppert (136) eine Verminderung des Kohlensäuregehaltes im Blute von 33—34 auf 24—21% fest. Dieser Abfall tritt nicht sofort nach Beginn eines selbst sehr hohen Fiebers ein. Minkowski (337) konnte diese Beobachtungen an Hunden bestätigen, bei denen durch Einspritzung septischer Substanzen Fieber erzeugt wurde. Er kommt jedoch wie Geppert zum Schlusse, daß das Sinken des Kohlensäuregehaltes bzw. die Verminderung der Alkalescenz im Blute beim septischen Fieber nicht als eine Folge der febrilen Überhitzung betrachtet werden kann. Die Mehrproduktion von Säuren führt er auf den infolge des Fiebers gesteigerten Zerfall eiweißhaltiger Gewebe, auf das Überwiegen der Spaltungen über die vollständigen Oxydationen und auf das vermehrte Auftreten stickstofffreier saurer Zwischenprodukte zurück. Auch bei Kaninchen läßt sich eine erhebliche Verminderung der Alkalireserve des Blutes nachweisen, wenn man lebende pathogene Bakterien in die Blutbahn einspritzt [Hirsch (238)]. Nach 18—24 Stunden kehrt die Alkalireserve allmählich wieder zur Norm zurück. Bei fiebernden Menschen stellten Fridericia und Olsen (129) in vier Fällen (Erysipel, Angina, zwei Fälle von Parotitis) eine Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung nach Haldane fest, während bei drei andern akut fieberhaften Erkrankungen kein Einfluß festzustellen war. Mit der Methode von Plesch konnten Porges und seine Mitarbeiter ebenfalls Senkung der Kohlensäurespannung im Fieber beobachten. Nach Yamakita (474) sinkt bei fiebernden Kaninchen und Menschen die Sauerstoffsättigung des Venenblutes ab, was er nicht auf den toxischen Gewebszerfall, sondern auf die Körperwärme an sich zurückführt, da gleichzeitig mit dem Anstieg der Temperatur die Alkalescenz des Blutes abnimmt.

Nicht nur bei infektiöser Temperatursteigerung, sondern auch bei Überhitzung von Hunden fand Minkowski (337) den Kohlensäuregehalt vermindert. Er ist geneigt, dafür dieselben Ursachen wie im Fieber anzunehmen. Boycott und Haldane (57) fanden bei manchen Menschen Absinken der alveolaren Kohlensäurespannung bei künstlicher Erwärmung, unabhängig von dem Verlauf der Rektaltemperatur. Sie erklären deshalb die Veränderung der Alveolarluft durch eine Reizwirkung der Wärme auf der Haut. Bloße Erwärmung des Blutes in den Carotiden genügt,

um eine Hyperventilation hervorzurufen, unabhängig von irgendwelcher Steigerung des Stoffwechsels [Fick (117), Goldstein (139)]. Eine allgemeine Steigerung der Körpertemperatur wirkt ebenso [Haldane (171), Hill und Flack (237), Scott (402)]. Bazett und Haldane (28) fanden am Menschen in sehr heißen Bädern Absinken der alveolaren Kohlensäurespannung von 38,7 auf 25,6 mm infolge von Hyperpnoe. Schwächegefühl, Zittern und psychische Mattigkeit hören auf, wenn man den Abfall der Kohlensäurespannung durch Einatmen eines sehr kohlensäurereichen (8,5%) Gasgemisches verhindert. Die körperlichen Symptome entstehen nach ihrer Meinung dadurch, daß das Hämoglobin bei zu niedriger Kohlensäurespannung den Sauerstoff erschwert an die Gewebe abgibt. Den Zustand und seine Entstehung fassen sie also ganz analog der neurotischen Atmungstetanie auf (S. 161). Auch Haggard (162) fand im heißen Bad im Selbstversuch einen Abfall der alveolaren Kohlensäurespannung von 39,9 auf 35,0 im einen und auf 33,9 im anderen Versuche. Die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes blieb dabei aber ungeändert. Demnach muß die freie Kohlensäure im Blute vermindert sein. Die Verschiebung in der Höhenlage der Kohlensäurebindungskurve durch die höhere Temperatur reicht nicht aus, um die Senkung der Kohlensäurespannung zu kompensieren. Die Wasserstoffionenkonzentration nimmt deshalb bei Überhitzung ab. Dies ist um so höher zu werten, als bei höherer Temperatur die Dissoziation des Wassers beträchtlich steigt, so daß also die Zahl der Hydroxylionen beträchtlich vermehrt sein muß. Die physikalischen Verhältnisse liegen eben wegen des Einflusses der Temperatur auf den Dissoziationsgrad zahlreicher Elektrolyte so verwickelt, daß eine endgültige Erklärung der bei Überhitzung beobachteten Blutveränderungen noch nicht gegeben werden kann.

Als Wirkung einer Hautbestrahlung mit einer ultravioletten Lichtquelle und des danach auftretenden Hauterythems, ebenso als Wirkung des ultravioletten Lichtes im Hochgebirge sahen Hasselbalch und Lindhard (180, 183) bei der Versuchsperson J. L. eine Senkung der alveolaren Kohlensäurespannung auftreten, die sie als Erregbarkeitssteigerung des Atemzentrums infolge der Reizung der Hautnerven auffassen. Bei den Versuchspersonen K. A. H. und A. H. war keine solche Einwirkung des Lichtes auf die alveolare Kohlensäurespannung nachweisbar. Der Harn ist während der Bestrahlungsperiode eher alkalischer, keinesfalls saurer als in der Vorperiode, so daß ein Diätfehler oder eine acidotische Stoffwechselumstimmung ausgeschlossen wird.

Nach Röntgenbestrahlung sah Golden (138) bei vier Patienten und drei Hunden keinen Einfluß der Bestrahlung auf die Alkalireserve des Venenblutes. Mahnert (317) dagegen fand mit der Methode von Morawitz - Walker in fünf Fällen nach Bestrahlung eine deutliche Abnahme des Kohlensäurebindungsvermögens. Umgekehrt stellte Hussey (248) bei Kaninchen in dem direkt aus dem Herzen durch Punktion entnommenen Blute eine Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration und eine Vermehrung des Kohlensäuregehaltes fest. Er sieht darin den Ausdruck einer Beziehung der Röntgenstrahlen zu bestimmten Salzwirkungen. Die spärlichen vorliegenden Ergebnisse sind also nicht einheitlich.

X. Einige Beobachtungen über die Wirkung von Giften auf die Atmungsregulation.

Über die Wirkung von Schlafmitteln und Narkotica auf die Empfindlichkeit des Atemzentrums ist an anderer Stelle abgehandelt. In diesem Kapitel sollen vereinzelte in der Literatur zerstreute Angaben über die Wirkung einzelner Gifte auf die chemische Komponente der Atmungsregulation zusammengestellt werden, die meist noch kein abschließendes Bild, sondern nur die Grundlage für weitere Untersuchungen bieten.

Unter Wirkung von Alkohol sah H. H. Meyer (332) den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes der Katze nicht abfallen, sondern in einem Falle sogar beträchtlich steigen. Nach Methylalkohol sahen Haskell, Hileman und Gardner (177) die Alkalireserve des Blutes meist absinken, doch geht der Grad dieser Verminderung der Hochgradigkeit der Vergiftung nicht parallel. Eingaben von Natr. bicarbonicum hatten dementsprechend auch keinen therapeutischen Erfolg. Der Annahme, daß die Methylalkoholvergiftung eine Säurevergiftung sei, treten auch Löwy und Münzer (299) entschieden entgegen. Zwar wird Methylalkohol intermediär über Ameisensäure abgebaut, aber eine Senkung der Kohlensäurebindungskurve des Blutes tritt nicht auf.

Verminderung des Kohlensäuregehaltes im Arterienblute von Katzen sah H. H. Meyer (332) nach peroraler Zufuhr von Jodjodkalium und jodsaurem Natrium, nach subcutaner Injektion von Sublimat, Natriumnitrit, Toluylendiamin und Natriumoxalat, während Chinin und Natr. salicylicum mit der Schlundsonde gegeben den Kohlensäuregehalt nicht beeinflußten. Wallace und Pellini (462) stellten nach Cyankalium wie nach Urannitrat, Cantharidin und Diphtherietoxin eine starke Verminderung der Alkalireserve des Venenblutplasmas von Hunden fest. Auch Fleisch (122) fand nach Cyankaliinjektionen einen starken Abfall des Gesamtkohlensäuregehaltes im Arterienblute, von 60 auf 26, von 54 auf 37 Vol.-%. Außerdem ist der Sauerstoffgehalt des Arterien- und Venenblutes auffällig wenig verschieden, was durch Blockierung der Oxydasen des Gewebes erklärt wird.

XI. Cerebrale Formen von Atemstörungen.

Auch grob anatomische Veränderungen großer Hirnbezirke führen vielfach nicht zu Atemstörungen. Beim Tiere ist die Atmungsregulation noch gut leistungsfähig, wenn man den Hirnstamm in der Höhe der Vierhügel durchtrennt. Auch Eingriffe am Kleinhirn scheinen ohne groben Einfluß auf die Tätigkeit der Atemzentren. Die spärlichen klinischen Beobachtungen an Erkrankungen dieser Hirnteile ergeben denn auch keine nennenswerten Abweichungen des Blutes vom normalen Verhalten. Bei einem Falle von Gehirnblutung fanden Means, Bock und Woodwell (327) die Kohlensäurebindungskurve des Blutes etwas oberhalb des Normalbezirkes liegend und die Blutreaktion $p_H = 7{,}37$, also einen Wert, den wir noch als normal betrachten. Jarlöv (253) fand normale Lage der Kohlensäurebindungskurve bei Akromegalie, Chorea, Myasthenia gravis, Paralysis agitans, Dementia paralytica und manisch depressivem Irresein. Bei Epilepsie dagegen fand sich, wenn auch nicht konstant, eine hohe Lage der Bindungskurve, die im Anfall tiefer rückt. Jarlöv denkt daran, daß der

epileptische Anfall eine Reaktion des Organismus gegen eine Vergiftung mit einer basischen Substanz sei, die durch die im Anfall in den Muskeln produzierte Säure neutralisiert werde. Auch Mørdre (342) fand eine etwas hohe Lage der Kohlensäurebindungskurve bei Epileptikern, glaubt aber nicht, daß man deshalb von Alkalose sprechen dürfe, da sich bei manchen Krankheiten noch höher liegende Bindungskurven finden. Auch konnte bei Epileptikern durch Zufuhr von Natr. bicarbonicum die Kohlensäurebindungskurve noch wesentlich weiter in die Höhe getrieben werden, ohne daß dadurch Anfälle ausgelöst wurden. Bei einem Falle von Diabetes insipidus fanden Strauß, Popescu - Inotesti und Radoslav (456) normale Lage der Kohlensäurebindungskurve. Nach Ausführung des Zuckerstichs, bei dem nahe den Atemzentren gelegene Nervengebiete verletzt werden, fanden Kornfeld und Sanmartino (261) bei Kaninchen die Alkalireserve und den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes in allen ihren Versuchen etwas niedriger als bei schonungsvoll behandelten normalen Tieren. Schwere Atemstörungen nach Encephalitis lethargica sind vereinzelt mit den hier in Betracht kommenden Methoden analysiert worden. Barach und Woodwell (13) fanden bei zwei Fällen extrem oberflächliche Atmung. Die Sauerstoffsättigung des Arterienblutes war auf 60—64% gesunken, der Kohlensäuregehalt abnorm hoch. Trotz der hohen Lage der Bindungskurve war in einem Falle infolge der hohen Kohlensäurespannung die Blutreaktion bis auf $p_H = 7,22$ verschoben, was auf stark herabgesetzte Empfindlichkeit des Atemzentrums hinweist. Umgekehrt kann aber nach Encephalitis lethargica auch Überventilation mit Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung und Acetonurie auftreten [Porges und Lipschütz (385), Barker und Sprunt (24)].

Die schwersten Formen cerebraler Dyspnoe sieht man jedoch bei Krankheitszuständen, bei denen nicht regelmäßig schwere anatomische Veränderungen nachweisbar sind und bei denen deshalb funktionelle Störungen angenommen werden müssen. Nicht immer muß es sich dabei um Veränderungen der nervösen Substanz der Zentren selbst handeln. Vielfach scheinen vielmehr Anomalien der Durchblutung der fraglichen Gebiete für die Störungen verantwortlich zu sein. Doch kann es sich theoretisch in solchen Fällen um lokale Störungen des Gasaustausches zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit oder um Störungen im Zellstoffwechsel selbst handeln. Die Unterscheidung im Einzelfalle wird nicht immer leicht sein. Offenbar haben auch die Veränderungen der Atmung, die auf nervösem Wege durch Schmerzreize oder durch die zentripetalen Vagusfasern hervorgerufen werden, hier ihren Angriffspunkt. Doch kann auf diese noch wenig geklärte Frage in dem vorliegenden Zusammenhange nicht weiter eingegangen werden. Das Vorliegen einer zentrogenen, zerebralen Form der Atemstörung nehmen wir per exclusionem an, wenn die Blutzusammensetzung und der Gasaustausch zwischen Blut und Lungenluft keine Anomalien erkennen lassen, die die Atemstörung erklären. Das unterscheidende Merkmal der cerebralen Dyspnoe ist das Verhalten der aktuellen Reaktion des Blutes. Überall da, wo die Atmungsregulation selbst in normaler Weise arbeitet, ist die Blutreaktion entweder normal, oder es läßt sich wenigstens das Bestreben der Atmungsregulation nachweisen, durch entsprechende Einstellung der Ventilationsgröße eine Gefährdung der Blutreaktion zu kompensieren. Schon dann, wenn diese Aufgabe nicht vollkommen erreicht wird, wenn also die Blutreaktion in

solchen Fällen etwas von der Norm abweicht, müsses wir in letzter Linie von einem Versagen der Atmungsregulation, also von einer zentralen sekundären Störung sprechen. Niemals aber wird bei den nicht zentrogenen Formen der Dyspnoe die Blutreaktion so hochgradige Abweichungen vom Normalwerte zeigen wie bei der cerebralen Dyspnoe. Für alle Organfunktionen ist darum die cerebrale Dyspnoe viel verhängnisvoller als alle andern Arten der Dyspnoe. Ist doch die Organfunktion wesentlich von der aktuellen Reaktion der Gewebssäfte abhängig, die nur dann schwer gefährdet ist, wenn es nicht mehr gelingt, die Blutreaktion auf dem normalen Werte zu halten, also eben bei der cerebralen Dyspnoe.

1. Das periodische Atmen.

Über das Zustandekommen des periodischen Atmens bestehen eine Reihe verschiedener Theorien. Die älteren derselben rechnen mit Störungen in der Tätigkeit des Atemzentrums, die als periodische Schwankungen in der Reizbarkeit (Luciani) oder als eine abnorm rasche Ermüdbarkeit (Rosenbach) geschildert werden. Eine andere Theorie nimmt an, daß die dem Atemzentrum zufließenden Reize periodisch schwanken, oder daß infolge von Sauerstoffmangel die Reizbarkeit des Atemzentrums herabgesetzt sei. Eine Entscheidung kann nur getroffen werden, wenn die Reizgröße während der einzelnen Phasen der Atemperiode bekannt ist. Der periodische Atemtypus kommt nicht nur bei bestimmten Krankheiten vor, sondern auch beim Gesunden unter der Wirkung niedrigen Barometerdruckes auf hohen Bergen, im Schlaf, besonders aber im Winterschlaf der Tiere, bei Kindern und unter der Einwirkung bestimmter Gifte. Eine rationelle Analyse der maßgebenden Verhältnisse wurde eingeleitet durch eine Beobachtung von Pembrey und Allen (362), die bei einem Kranken mit dieser Atemstörung die Alveolargase analysierten und feststellten, daß Einatmung eines sehr sauerstoffreichen Gasgemisches, aber auch ein Zusatz von Kohlensäure zur Einatmungsluft die Periodizität der Atmung beseitigte. Enthielt die Einatmungsluft mehr als 1% Kohlensäure, so wurde die Apnoe sofort beseitigt. Große Mengen von Kohlensäure in der Einatmungsluft konnten von dem Kranken besser ertragen werden als vom Gesunden. Eine passende Mischung von Sauerstoff und Kohlensäure in der Einatmungsluft brachte regelmäßige und leichte Atmung. Die große Bedeutung der Atmungsgase für das Zustandekommen periodischer Atmung war dadurch erwiesen.

Eine genauere Analyse war aber erst möglich seit der Beobachtung von Haldane und Poulton (172), daß bei Gesunden nach willkürlicher übermäßiger Atmung eine Apnoe eintritt, die nicht sofort in regelmäßige Atmung übergeht, sondern von mehr oder weniger lang anhaltender periodischer Atmung gefolgt ist. Douglas und Haldane (97) benützten diese Möglichkeit zur willkürlichen Hervorrufung periodischen Atmens beim Gesunden, um in Selbstversuchen die Zusammensetzung der Alveolarluft während der verschiedenen Phasen dieses Versuches zu bestimmen (Abb. 17). Der Sauerstoffdruck, der durch die übermäßige Ventilation von 100 auf etwa 141 mm erhöht wurde, fällt während der Apnoe stetig und rasch auf etwa 32 mm, dann setzt die Atmung wieder ein. Während der nun folgenden Atemperioden steigt und fällt der Sauerstoff, zuerst von 70 auf 42 mm, dann unter immer geringeren Schwankungen, bis schließlich der Ausgangswert erreicht wird, wenn nach etwa sieben Minuten die Atmung

regelmäßig wird. Die alveolare Kohlensäurespannung, die durch das forcierte Atmen von 40 auf etwa 12 mm gefallen war, steigt in der ersten halben Minute der Apnoe rasch auf etwa 30 mm, dann langsamer auf etwa 37 mm, wo die Atmung wieder beginnt. Die Schwankungen während der folgenden Atemperioden sind viel geringer als beim Sauerstoff. Schließlich wird auch von der Kohlensäure der Ausgangswert von 40 mm wieder eingenommen. Das anfängliche rasche Steigen rührt zweifellos davon her, daß zwei Minuten forcierten Atmens nicht ausreichen, den Kohlensäuredruck der Gewebe stark zu senken. Wird am Schluß der forcierten Atmung durch Füllen der Lunge mit reinem Sauerstoff der Abfall des Sauerstoffdrucks hintangehalten, so setzt die Atmung erst nach viel längerer Pause bei einem alveolaren Kohlensäuredruck von 48 mm wieder ein, also weit oberhalb der Norm und ist sofort ganz regelmäßig. Dies erklärt sich daraus, daß durch die forcierte Atmung der Kohlensäuredruck im Atemzentrum stark gesenkt wurde und infolge des geringen Stoffwechsels lang-

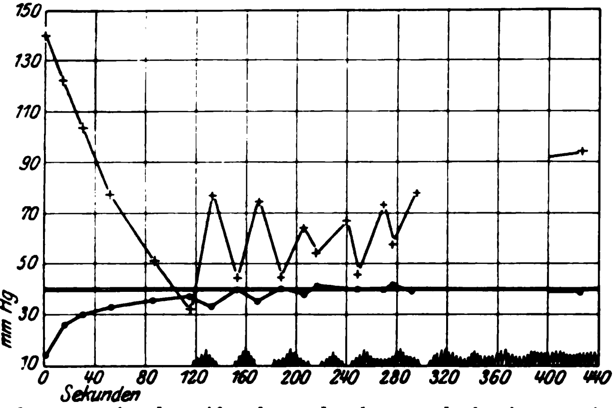


Abb. 17. Veränderungen in den Alveolargasdrucken nach forciertem Atmen während 2 Minuten. Dünne Linie = O_2-Druck; dicke Linie = CO_2-Druck. Doppelte Linie = normaler alveolarer CO_2-Druck. Die wirkliche Atmung ist im unteren Teil der Abbildung angegeben. Nach Douglas.

samer wieder ansteigt als in andern Geweben und im Blut. Das Atemzentrum hinkt also infolge dieses Umstandes in seiner Tätigkeit dem Bedürfnis des Organismus nach, eine praktisch sehr wichtige Beobachtung, die für die Möglichkeit des Auftretens spontaner periodischer Atmung von größter Bedeutung ist.

Der Versuch zeigt, daß am Ende der Apnoe das Atemzentrum seine Tätigkeit wieder aufnimmt, ehe der Kohlensäurereiz seinen ursprünglichen Wert wieder erreicht hat. Es muß also ein zweiter Reiz außer dem der Kohlensäure hinzugekommen sein, der auf dem Sauerstoffmangel beruht. Douglas und Haldane kommen zu dem Schluß, daß nicht der Sauerstoffmangel als solcher diesen Extrareiz bildet, sondern daß infolge des Sauerstoffmangels saure Produkte im Atemzentrum entstehen, die das Atemzentrum erregen, aber alsbald an Ort und Stelle durch Oxydation beseitigt werden, sobald nach Wiedereinsetzen der Atmung ausreichend mit Sauerstoff gesättigtes Blut dem Atemzentrum zuströmt. Sobald durch Füllen der Lunge mit reinem Sauerstoff Sauerstoffmangel ausgeschaltet wird, entfällt die Veranlassung zu periodischem Atmen. Dies ist dann der Fall, wenn am Ende der Apnoe der alveolare Sauerstoffdruck

nicht unter 120 mm gefallen ist. Je tiefer er unter diesem Werte liegt, desto ausgesprochener ist die auftretende Periodizität. Auf hohen Bergen tritt, wie Douglas (99) auf dem Peak von Teneriffa nachgewiesen hat, aus eben diesem Grunde periodisches Atmen so viel leichter und anhaltender auf, weil der Sauerstoffdruck an sich schon viel niedriger ist und deshalb nach kurzer Apnoe auf sehr tiefe Werte fällt. In 3260 m Höhe (Alta vista, Barometer 520 mm) traten schon nach einer Minute forcierten Atmens 42 Perioden auf, die $14^3/_4$ Minuten dauerten, während die einleitende Apnoe 53 Sekunden anhielt.

Ein zweiter Weg zur Erzeugung periodischen Atmens beim Normalen besteht nach Douglas und Haldane (98) darin, daß man durch einen Schlauch von 2 cm Weite und 240 cm Länge atmen läßt, wobei durch ein vor dem Munde angebrachtes Natronkalkgefäß die Kohlensäure absorbiert wird. Da der schädliche Raum durch diese Anordnung um etwa einen Liter vergrößert wird, atmet die Versuchsperson ihre eigene, von Kohlensäure befreite Exspirationsluft wieder ein, wodurch rasch sehr starker Sauerstoffmangel und erhebliche Cyanose entsteht. Dieser Sauerstoffmangel erregt wieder das Atemzentrum, vertiefte Atemzüge führen der Lunge frische Luft zu, der Sauerstoffmangel wird behoben, aber infolge der Senkung der Kohlensäurespannung durch die vertiefte Atmung Apnoe erzeugt. Bei dieser Versuchsanordnung kann ein zu periodischer Atmung führender Sauerstoffmangel auch dann auftreten, wenn der Sauerstoffdruck in der Alveolarluft weit oberhalb des kritischen Wertes von 60 mm, z. B. bei 120—130 mm liegt. Voraussetzung dafür ist, daß viel Kohlensäure aus dem Körper ausgewaschen und demgemäß der Kohlensäuredruck im Gewebe sehr niedrig geworden ist. Dann ist die Blut- und Gewebsreaktion erheblich nach der alkalischen Seite verschoben. In dieser alkalischen Blutreaktion ist nun nach Douglas und Haldane ein Umstand gegeben, der für das Zustandekommen periodischen Atmens bei Kranken offenbar von der allergrößten Bedeutung ist. Der Grund liegt in dem Einfluß der Blutreaktion auf die Sauerstoffdissoziationskurve des Blutes (Abb. 1, S. 53). Am Ende einer Apnoe kann die alveolare Kohlensäurespannung unter den Versuchsbedingungen noch unter, aber eventuell sogar einige Millimeter über dem Normalwerte gelegen sein. Bei einem Sauerstoffdruck von über 100 mm wird dann das Hämoglobin in den Lungen praktisch vollständig mit Sauerstoff gesättigt. Im Atemzentrum aber ist um diese Zeit der Kohlensäuredruck noch mehrere Millimeter unter dem Normalwert gelegen. Das Blut gibt rasch Kohlensäure an das Atemzentrum ab und nimmt auch eine unter der Norm gelegene Kohlensäurespannung an. Sobald nun das Blut etwas Sauerstoff an das Gewebe abgegeben hat, werden die unvollständigen Oxydationsprodukte rasch beseitigt, die Reaktion ist dann wegen der zu niedrigen Kohlensäurespannung zu alkalisch und dadurch die Sauerstoffdissoziationskurve so verschoben, daß der Sauerstoffdruck sehr niedrig ist, sobald nur wenig Sauerstoff abgegeben ist. Dem Gewebe kann dann kein Sauerstoff mehr unter ausreichend hohem Druck zur Verfügung gestellt werden. Der Sauerstoffdruck im Blute kann unter diesen Umständen schon auf 20 mm und weniger gesunken sein, wenn das Blut noch 70% Sauerstoff enthält. Zu alkalische Reaktion des Blutes und der Gewebe führt also durch ihren Einfluß auf die Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins zu abnorm tiefem Absinken des Sauerstoffdrucks im Blute bei selbst noch reichlichem Sauerstoffgehalt. Dadurch entsteht ein relativer Sauerstoffmangel der Gewebe,

der zum Auftreten periodischen Atmens disponiert. Durch zu alkalische Blutreaktion wird also das Auftreten periodischen Atmens wesentlich begünstigt. Um Mißverständnisse zu vermeiden, sei ausdrücklich hervorgehoben, daß nicht die Senkung der Kohlensäurespannung an sich diese Wirkung hat. Sie tritt nicht ein, wenn die Kohlensäure im Blut und Gewebe durch eine andere Säure ersetzt wird, so daß die Blutreaktion ungeändert bleibt, sondern nur bei primärer Überventilation und dadurch bedingter Verschiebung der Blutreaktion.

Eine dritte Möglichkeit, beim Gesunden periodisches Atmen hervorzurufen, bereitet der Deutung größere Schwierigkeiten. Bei solchen Versuchspersonen, die sehr zum Auftreten periodischen Atmens neigen, kann diese Art der Atmung auch hervorgerufen werden, wenn man einfach durch den langen Schlauch atmen läßt, ohne für Absorption der Kohlensäure besorgt zu sein [Douglas und Haldane (98)]. In Versuchen an 60 jungen Männern konnte Henderson (206) auf diese Weise keine Periodizität hervorrufen. Auch hier rührt die Periodizität der Atmung von Sauerstoffmangel her, denn sie bleibt aus, wenn man das Ende des Schlauchs mit einem Gefäße verbindet, das reinen Sauerstoff enthält. Sobald dadurch verhindert wird, daß der alveolare Sauerstoffdruck unter 130 mm sinkt, bleibt die Atmung regelmäßig. Warum ein Sauerstoffdruck, der wenig unter 130 mm beträgt, in diesem Falle periodisches Atmen bei besonders empfindlichen Personen hervorrufen kann, ist nicht leicht zu erklären. Douglas und Haldane denken an Störungen des Gasaustausches zwischen Alveolen und Blut, indem sie von der Theorie einer aktiven Sekretion des Alveolarepithels ausgehen. Doch läßt sich eine Störung an dieser Stelle auch bei Zugrundelegung rein physikalischer Austauschvorgänge denken. Als den wichtigsten Grund für das Auftreten der Periodizität in diesem Falle sehen sie aber den Einfluß der Atmung auf den Blutkreislauf an. Eine Verlangsamung des Blutstroms im Gehirn, wie sie bei Störungen der Atemmechanik auftreten kann, muß zu lokalem Sauerstoffmangel führen und damit ebenfalls die Grundlage zum Auftreten periodischer Atmung schaffen. Der Versuch mit einfacher Vergrößerung des schädlichen Raumes ohne Vorsorge für Absorption der Kohlensäure hat deshalb große praktische Bedeutung, weil wahrscheinlich die Neigung zu periodischem Atmen im Schlaf und Winterschlaf auf dieselbe Weise zustande kommt. Infolge der Herabsetzung des Stoffwechsels wird die Atmung so oberflächlich, daß schon die normale Größe des schädlichen Raumes für diese oberflächliche Atmung ebenso wirkt wie der vergrößerte schädliche Raum für die normale Atmung.

Daß das Verhalten des lokalen Blutkreislaufs im Gehirn in der Tat die Grundlagen für das Auftreten periodischen Atmens schaffen kann, zeigt ein Versuch von Roberts (394). Nach Adrenalininjektionen kann manchmal periodisches Atmen beobachtet werden, das zwei Perioden besitzt. Die größeren Wellen haben eine Periodizität von 30—80 Sekunden und rühren von rhythmischen Schwankungen im Kaliber der Hirngefäße her. Die kleineren Wellen mit Perioden von 5—15 Sekunden scheinen mit kleinen Blutdruckschwankungen zusammenzuhängen. Durch die Kontraktion der Hirngefäße wird natürlich ebenfalls lokaler Sauerstoffmangel hervorgerufen, der die eben geschilderten Mechanismen in Gang setzt.

Während nach dem Gesagten die Bedeutung des Sauerstoffmangels für die

Entstehung periodischen Atmens außer allem Zweifel steht, führt die Kohlensäure allein nicht zu Periodizität, sobald nur der Sauerstoffmangel verhindert wird. Kohlensäureverarmung allein führt zu Apnoe, nach der die Atmung alsbald wieder regelmäßig einsetzt. Kohlensäureüberladung führt zu regelmäßiger Form von Hyperpnoe. Der wesentliche Grund für diesen Unterschied im Verhalten beider Gase liegt in der Art ihrer Aufspeicherung im Körper. Es ist nicht möglich, Sauerstoff in erheblichem Umfang in den Geweben aufzustapeln. Sobald die Zufuhr stockt, macht sich fast momentan Sauerstoffmangel geltend. Kohlensäure dagegen ist als Bicarbonat in reichlichen Mengen überall vorhanden. Es dauert sehr lange, ehe dieser Vorrat erheblich herabgesetzt werden kann. Infolge dieser großen Kapazität des Gewebes für Kohlensäure wird der Sättigungsausgleich zwischen Gewebe und Blut für dieses Gas bei plötzlichen Schwankungen des Blutkohlensäuregehaltes stark verzögert und dies ist der Grund, weshalb das Atemzentrum auf solche plötzliche Schwankungen des Blutkohlensäuregehaltes nicht ebenso plötzlich und stoßweise, sondern mehr allmählich reagiert, wodurch es seiner Aufgabe der Regulation des Blutkohlensäuregehaltes bei forcierten Versuchen, wie oben gezeigt, etwas nachhinkt. Haldane vergleicht die Rolle der Kohlensäure bei der Atmungsregulation aus diesem Grunde mit dem Schwungrad einer Dampfmaschine. Die große Kohlensäurekapazität der Gewebe verleiht dieser Form der Atmungsregulation eine erhebliche Trägheit, die regelmäßigen Gang der Atmung auch bei starken Schwankungen der Belastung noch gewährleistet. Wo durch anhaltende willkürliche Überventilation oder aus anderem Grunde die Wirkung der Kohlensäure ausgeschaltet ist, arbeitet das Atemzentrum unter dem Einfluß des Sauerstoffmangels, der keine solche Trägheit besitzt, weil die Kapazität der Gewebe für Sauerstoff nicht nennenswert ist. Die Atmung arbeitet dann wie eine Dampfmaschine ohne Schwungrad, und dadurch entsteht die Periodizität.

Die physiologischen Versuche zeigen also, daß das periodische Atmen unter dem Einfluß lokalen Sauerstoffmangels im Atemzentrum entsteht. Alle Momente, die das Auftreten eines solchen Sauerstoffmangels hervorrufen, begünstigen das Entstehen periodischen Atmens. Der Sauerstoffmangel wirkt nicht als solcher reizend auf das Atemzentrum ein, sondern durch die Bildung saurer unvollständiger Oxydationsprodukte, die bei Beseitigung des Sauerstoffmangels rasch an Ort und Stelle beseitigt werden. Neben dem physiologischen Reiz der Kohlensäurespannung wirkt dadurch noch ein Extrareiz, der rasch entsteht und verschwindet und so die Grundlage zu periodischer Tätigkeit schafft. Der Sauerstoffmangel kann ein allgemeiner sein bei Herabsetzung des Sauerstoffdruckes in der Lungenluft und im Arterienblute. Er kann aber auch ein lokaler sein. Dann sind für sein Auftreten in erster Linie lokale Kreislaufstörungen im Bereich der Atemzentren verantwortlich zu machen. Auch der Einfluß der Atmung auf den Kreislauf ist in dieser Beziehung von großer Bedeutung. Schließlich disponiert eine Verschiebung der Blut- und Gewebsreaktion nach der alkalischen Seite zum Auftreten periodischen Atmens durch ihren Einfluß auf den Verlauf der Sauerstoff-Dissoziationskurve des Blutes, durch den selbst bei ziemlich reichlicher Sauerstoffsättigung des Blutes der Sauerstoffdruck schon auf sehr niedrige Werte sinkt.

Die günstige Wirkung der Einatmung sauerstoffreicher Gasgemische zur Beseitigung des periodischen Atmens wird bei dieser Auffassung ohne weiteres

verständlich. Durch die Erhöhung des Sauerstoffdruckes in den Lungen wird der arterielle Sauerstoffdruck erhöht und immer dann, wenn das Arterienblut nicht voll mit Sauerstoff gesättigt war, dessen Sättigung vervollständigt, ein vorhandener allgemeiner Sauerstoffmangel behoben. Auch da, wo die Störung rein lokaler Art ist, kommt das Arterienblut mit etwas höherem Sauerstoffdruck an Ort und Stelle an, und dies vermag dem lokalen Sauerstoffmangel entgegen zu wirken. Doch wird diese Wirkung lange nicht so durchgreifend sein können. Ebenso gut verständlich ist auch die günstige Wirkung eines Kohlensäurezusatzes zur Einatmungsluft. Durch diesen wird die durch die Sauerstoffmangeldyspnoe erzeugte Ausschwemmung der Kohlensäure aus Körper und Blut verhindert, der normale Kohlensäurereiz auf das Atemzentrum aufrechterhalten und doch durch Anregung einer ausgiebigeren Atmung gleichzeitig dem Sauerstoffmangel entgegengewirkt. Letzterer wird also auf diese Weise behoben, ohne daß der Kohlensäuregehalt unter die Reizschwelle sinkt. Das Ergebnis ist eine zwar vertiefte, aber regelmäßige Atmung.

Die objektiven Untersuchungen der Blutgase bei Kranken mit periodischem Atmen sind bis jetzt sehr spärlich. Harrop (175) hat bei einem Kranken dieser Art mit Atempausen von 45 Sekunden Blut auf der Höhe der Dyspnoe und in der Mitte der Apnoe mit Arterienpunktion gewonnen, leider aber nur den Sauerstoffgehalt untersucht. Die Sauerstoffkapazität des Blutes betrug 24,61 %, auf der Höhe der Dyspnoe war das Blut vollkommen mit Sauerstoff gesättigt, es enthielt 24,51 %, in der Mitte der Apnoe bestand ein mäßiges Sauerstoffdefizit, das Blut enthielt aber immerhin noch 22,00 % Sauerstoff. Pembrey und Allen (362) ermittelten die Zusammensetzung der Alveolarluft nach Haldane bei einem Kranken mit sehr regelmäßigem periodischen Atmen und Atempausen von 30—40″. Sie fanden folgende Werte:

Frühe Periode zunehmender Atmung	CO_2 mm	O_2 mm	Periode der Dyspnoe	CO_2 mm	O_2 mm
3. Exspiration	27,8	86,9	5. Exspiration	23,2	110,3
3. ,,	25,7	91,5	8. ,,	23,0	111,7
2. ,,	25,4	97,0	10. ,,	19,7	125,5
3. ,,	25,9	97,4	12. ,,	19,5	119,4

Späte Periode abnehmender Atmung	CO_2 mm	O_2 mm
18. Exspiration	14,2	134,5
24. ,,	18,8	131,9
	20,9	124,7

In der frühen Periode zunehmender Atmung war die Kohlensäurespannung tatsächlich wohl höher, die Sauerstoffspannung niedriger, weil die Atmung sehr flach war, so daß die Probe wohl keine reine Alveolarluft war. Später, als es dem Patienten besser ging und die Atmung regelmäßig geworden war, hatte er in seinen Alveolen einen Kohlensäuredruck von 31,1 und einen Sauerstoffdruck von 116,5 mm. Während des Bestehens der periodischen Atmung war also bei diesem Patienten der alveolare Sauerstoffdruck normal oder sogar hoch, der alveolare Kohlensäuredruck sehr niedrig, in der Periode der Dyspnoe unter 20 mm. Als mit Eintritt der Besserung die Atmung wieder regelmäßig

geworden war, war der alveolare Sauerstoffdruck eher niedriger als zuvor, der alveolare Kohlensäuredruck war stark angestiegen, aber noch immer nicht auf der normalen Höhe. Die Angaben von Pembrey und Allen, daß das periodische Atmen in diesem Falle auf herabgesetzte Erregbarkeit des Nervensystems hinweise, stimmt mit diesen Zahlenangaben schlecht überein. Straub und Meier (447) konnten in einem ähnlichen Falle die Alveolarluft ebenfalls untersuchen und fanden auf der Höhe der Atemperioden die alveolare Kohlensäurespannung zwischen 18,5 und 20,4 mm. Am Ende der Apnoe war sie auf 28,4 bis 29,4 mm angestiegen. Die Werte sind also sehr ähnlich den von Pembrey gefundenen. Die bei diesem Kranken ermittelte Kohlensäurebindungskurve des Blutes verlief innerhalb des Bezirkes, in den damals während des Krieges auch die Kurven normaler Personen fielen, es bestand also Eukapnie des Blutes. Die Periodizität der Atmung kann also nicht durch eine abnorme Zusammensetzung des Blutes hervorgerufen sein. Unter der Annahme, daß im Blute dieselbe Kohlensäurespannung wie in der Alveolarluft herrschte, berechnet sich die regulierte Wasserstoffzahl des Blutes dieses Kranken auf der Höhe der dyspnoischen Atmung zu $p_H = 7{,}63$, am Ende der Apnoe, wo die Atmung wieder beginnt, herrscht im Blute immer noch die abnorm alkalische Wasserstoffzahl 7,504. Es zeigt sich also, daß bei diesem Kranken die Wasserstoffzahl des Arterienblutes, wenn der Gasaustausch in der Lunge nicht gestört war, sehr erheblich nach der basischen Seite verschoben war und zudem durch die Periodizität der Atmung ganz außergewöhnlich große Schwankungen aufweist.

Wenn man, was wahrscheinlich bei der Gleichartigkeit der Erkrankung zulässig ist, die von den drei Untersuchern an den drei Fällen gewonnenen Zahlenangaben zusammen verwertet, ist es möglich, sich ein vollständiges Bild des Zustandes zu machen. Allgemeiner Sauerstoffmangel in der Alveolarluft und im Arterienblute hat nicht vorgelegen. Die alveolare Sauerstoffspannung war eher hoch, das Arterienblut während der Atemphase vollständig, in der Apnoe immer noch viel reichlicher mit Sauerstoff gesättigt als bei vielen pathologischen Fällen anderer Art, bei denen keine periodische Atmung besteht. Die Zusammensetzung des Blutes, insbesondere seine Kohlensäurebindungsfähigkeit, ist normal. Der Gasaustausch in der Lunge ist offenbar nicht behindert, was für den Sauerstoff direkt aus den Analysen von Harrop hervorgeht und demnach wohl auch für die Kohlensäure angenommen werden darf. Dann ist es zulässig, die alveolare Kohlensäurespannung als Ausdruck der arteriellen Kohlensäurespannung zu betrachten. Diese ist ganz abnorm niedrig. Die Ventilationsgröße ist also viel höher als der Zusammensetzung des Blutes entspräche. Das Atemzentrum ist nicht in verminderter, sondern in erhöhter Tätigkeit. Aber gerade durch diese erhöhte Tätigkeit ist Kohlensäure aus Blut und Geweben ausgespült und die Reaktion von Blut und Gewebe abnorm weit nach der alkalischen Seite verschoben. Aus den physiologischen Experimenten haben wir ersehen, daß dadurch eine Vorbedingung für mangelhafte örtliche Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff gegeben ist, weil der Partialdruck des Sauerstoffs im Blute leicht auf abnorm tiefe Werte sinkt. Durch diesen Umstand wird also die Disposition zu periodischem Atmen erhöht, aber offenbar nicht hervorgerufen. Denn zuerst muß ja eine übermäßige Erregung des Atemzentrums vorgelegen haben, die die Reaktionsänderung herbeigeführt hat und die auch bei dem Kranken von Pembrey und Allen nach Aufhören der

Periodizität der Atmung im Stadium der Besserung noch daran erkennbar ist, daß die alveolare Kohlensäurespannung immer noch zu tief ist. Für diese primäre erhöhte Erregung des Atemzentrums kann aber, wie erwähnt, weder eine veränderte Zusammensetzung des Blutes noch eine allgemeine Kreislaufstörung verantwortlich gemacht werden. Die Bestimmung der Blutreaktion verbietet, von herabgesetzter Erregbarkeit des Atemzentrums zu sprechen, wie das bisher vielfach theoretisch angenommen wurde. Im Gegenteil könnte man von erhöhter Reizbarkeit sprechen. Die Beobachtungen werden aber von Straub und Meier dahin gedeutet, daß die Erregbarkeit der nervösen Apparate als solcher wahrscheinlich überhaupt nicht geändert ist, sondern dem Gesetze der chemischen Atmungsregulation folgt. Die Beobachtung wäre dann dahin zu deuten, daß die periodische Atmung durch lokalen Sauerstoffmangel in der das Atemzentrum umspülenden Gewebsflüssigkeit hervorgerufen wird. Der lokale Sauerstoffmangel entsteht durch eine lokale Störung des Gasaustausches zwischen Blut und Gewebe infolge einer örtlichen Erkrankung der Blutgefäße. Daß bei dem Kranken von Straub und Meier eine solche örtliche Erkrankung der Gehirngefäße vorlag, zeigte der autoptische Befund multipler Erweichungsherde und einer frischen, tödlich endenden Ponsblutung. Aber dieselbe Erklärung hat auch für solche Fälle Geltung, in denen grobe anatomische Veränderungen an den Gehirngefäßen nicht ohne weiteres nachweisbar sind. Pflegen doch die funktionellen Störungen der anatomisch faßbaren oft lange vorauszugehen. Daß solche lokale Kreislaufstörungen gerade bei vielen Nierenkranken auch ohne anatomische Veränderungen vorkommen können, zeigen vorübergehende Amaurosen und Hemiplegien ohne anatomische Grundlage. Eine Beobachtung, die Ebstein (105) ganz ohne Zusammenhang mit der hier vorgetragenen Theorie gemacht hat, bildet eine sehr gute Bestätigung dieser Auffassung. Bei einem Diabetiker mit periodischer Atmung beobachtete er die Netzhautarterien während der verschiedenen Atemphasen. „Während der Atempausen waren die Arterien der Netzhaut fadendünn, nur in der Papille zu sehen. Bei dem Wiedereintreten der Atmung füllten sie sich." Auf dieselbe Weise kommt ja auch periodisches Atmen unter Adrenalinwirkung zustande. Die Entwicklung periodischen Atmens ist demnach so zu denken, daß infolge von Anomalien der Blutversorgung durch übermäßige Ventilation Kohlensäure aus dem Körper abgedunstet wird. Nun beginnt der lokale Sauerstoffmangel Einfluß auf die Atmungsregulation zu gewinnen, um so mehr, als die Sauerstoff-Dissoziationskurve des Blutes durch die Verschiebung der Blutreaktion ungünstig beeinflußt wird. Von dem Überwiegen des Sauerstoffmangels im Bereich des Atemzentrums gegenüber der Kohlensäureanhäufung, von der wie bekannt schwankenden Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen Sauerstoffmangel und wahrscheinlich auch von der mehr oder weniger erheblichen Förderung des Blutstroms durch Ansaugung nach dem Thorax bei dyspnoischer Atmung wird es abhängen, ob die so eingeleitete cerebrale Dyspnoe zu regelmäßiger, vertiefter und mühsamer, oder aber zu periodischer Atmung führt.

2. Das cerebrale Asthma der Hypertoniker.

Bei ihren Untersuchungen über die Ursachen der Dyspnoe der Nierenkranken fanden Straub und Meier (449) eine Form der Dyspnoe, die ausschließlich im Spätstadium der Erkrankung als Ausdruck einer Niereninsuffizienz

auftritt und die sich durch Hypokapnie des Blutes kennzeichnet. Die Hypokapnie des Blutes ist die Ursache dieser Dyspnoe. Straub und Meier schlagen vor, ausschließlich für diese so gekennzeichnete hämatogene Atemstörung die Bezeichnung „urämische Dyspnoe" vorzubehalten. Sie ist auf S. 143 dieser Abhandlung näher geschildert.

Diesen Fällen von Dyspnoe der Nierenkranken durch kompensierte oder dekompensierte Hypokapnie steht nun aber eine etwa ebenso große Anzahl von Fällen in dem Material von Straub und Meier gegenüber, bei denen die klinisch beobachtete hochgradige Dyspnoe, die zu objektiv nachweisbarer Herabsetzung der alveolären Kohlensäurespannung führt, nicht durch Hypokapnie erklärt werden kann. Die Hypokapnie ist entweder zu geringfügig für den Grad der auftretenden Dyspnoe, oder es besteht Eukapnie, vielfach sogar Hyperkapnie des Blutes. Gemeinsam ist allen diesen Fällen, daß die aus der alveolaren Kohlensäurespannung berechnete aktuelle Blutreaktion nicht normal wie bei den kompensierten oder gar zu sauer wie bei den dekompensierten Hypokapnien ist, sondern daß im Gegenteil ganz abnorm stark basische Blutreaktion gefunden wird. Bei diesen Kranken ist also die Dyspnoe und Überventilation keine durch die Beschaffenheit des Blutes bedingte, hämatogene, sondern sie muß auf abnorme Verhältnisse im Atemzentrum bezogen werden, ist also in der Nomenklatur von Winterstein als zentrogene zu bezeichnen. Diese zentrogene, cerebrale Form der Dyspnoe ist grundsätzlich verschieden von der urämischen. Dieselben Überlegungen, die bei der Besprechung des periodischen Atmens angestellt wurden, weisen darauf hin, daß auch bei dieser Form der cerebralen Dyspnoe nicht ein allgemeiner Sauerstoffmangel bestehen kann. Der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen ist zweifellos infolge der Überventilation eher abnorm hoch. Daß eine Störung des Gasaustausches zwischen Lungenluft und Blut bestanden haben könnte, ist jedenfalls für die Mehrzahl dieser Fälle ganz unwahrscheinlich. Immerhin wäre direkte gleichzeitige Analyse der Gase der Alveolen und des Arterienblutes dringend erwünscht. Nach Ausschluß einer abnormen Blutzusammensetzung und eines abnormen Sauerstoffgehaltes des Arterienblutes, der die Reizung des Atemzentrums auf Grund einer Anomalie der Blutzusammensetzung erklären könnte, muß man zur Erklärung der hier betrachteten cerebralen Dyspnoe lokale Kreislaufstörungen im Gehirn annehmen. Das klinische Bild der hierher gehörigen Fälle stützt diese Vermutung. Ein großer Teil derselben sind arteriosklerotische Nierenerkrankungen. Sie weisen auch außer der Dyspnoe vielfach Zeichen cerebraler Störungen auf. Sie sind hochgradig erregt. Drängen aus dem Bett. Starke motorische Unruhe fällt neben zum Teil hochgradiger Somnolenz auf. Weiterhin bestehen Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen und Schlaflosigkeit. Bei mehreren hierher gehörigen Fällen traten Gehirnblutungen auf, teils als typische Hemiplegien, teils als multiple Erweichungsherde oder Ponsblutung. Daß durch dieselben Gefäßveränderungen auch Kreislaufstörungen in dem besonders empfindlichen Atemzentrum ausgelöst werden können, ist wohl glaubhaft. Aber nicht unbedingt muß es sich dabei um anatomisch faßbare Gefäßveränderungen handeln. Von Volhard ist bei Nierenkranken das Auftreten von Gefäßspasmen für eine Reihe von Krankheitserscheinungen verantwortlich gemacht worden. Solche lokale Gefäßspasmen waren bei einem der beobachteten Fälle im Bereich der Gehirngefäße direkt nachweisbar. Mehrfach kam es zu

transitorischen Amaurosen, wobei ophthalmoskopisch nur stark verengte Retinalarterien nachweisbar waren. Hierher gehören auch die Vorgänge, die das starke Schwanken des arteriellen Blutdruckes im Frühstadium vieler Nierenerkrankungen, besonders der Sklerosen mit Hypertonie, hervorrufen. Durch solche lokale Kreislaufstörungen ist es gut zu erklären, weshalb bei vielen Nierenkranken die Atemnot ausgesprochen anfallsweise auftritt, weshalb diese Anfälle mit besonderer Vorliebe bei Nacht auftreten und weshalb sie bei manchen Fällen von psychischen Einflüssen abhängig zu sein scheinen. Diese Form der Dyspnoe ist also keine im strengen Sinne urämische, sondern eine bis zu einem gewissen Grade von der Nierensekretion unabhängige, asphyktische Dyspnoe. Diese Form der Dyspnoe kann dementsprechend nicht nur im Spätstadium, sondern schon im Frühstadium der Krankheit auftreten, so lange von schweren Störungen der Nierenfunktion, von Niereninsuffizienz noch keine Rede ist. Es empfiehlt sich deshalb, diese Form der Dyspnoe als „cerebrales Asthma der Hypertoniker“ [1]) zu kennzeichnen.

Die Schilderung des Krankheitsbildes zeigt die nahe Verwandtschaft mit den Veränderungen, die zu periodischem Atmen Veranlassung geben. Dementsprechend hat die cerebrale Dyspnoe der Hypertoniker in der Tat ausgesprochene Neigung, in den periodischen Typus oder Atmung überzugehen, was durch die abnorm basische Blutreaktion dieser Kranken stark begünstigt wird. Es ist außerdem recht wahrscheinlich, daß ein Teil der hierher gehörigen Krankheitserscheinungen in der klinischen Literatur heute noch als Asthma cardiale bezeichnet werden, das unter oft recht ähnlichen Erscheinungen besonders gerne bei Herzkranken mit hohem Blutdruck auftritt und dementsprechend weniger als der Ausdruck der Herzinsuffizienz als vielmehr der Komplikation von seiten des Gefäßapparates aufzufassen wäre.

Wenn auch die Abgrenzung dieses Krankheitsbildes nur auf Grund genauer Blutanalysen möglich ist, so hat doch schon O. Rosenbach auf Grund der einfachen Beobachtungen am Krankenbett das klinische Krankheitsbild der cerebralen Dyspnoe als eigene Form der Schweratmigkeit betont und abzugrenzen versucht. Rosenbach bezieht die cerebrale Form der Dyspnoe auf durch Venenstauung im Hirn bedingte psychische Angstzustände und betrachtet sie als häufigen Vorboten einer späteren Gehirnerkrankung, häufiger einer Erweichung als einer Blutung. Eine Beteiligung des Herzens lehnt er ab und bezeichnet dieses Asthma als Störung der Regulation, aber nicht als Zeichen des Sauerstoffmangels, der die Ursache des wahren Herzasthmas bilde. Ähnliche Erscheinungen habe er auch bei Paralytikern und Epileptikern beobachtet. Später betont er nochmals die eigentümliche als Folge der bloßen Zirkulationsstörung im Gehirn auftretende Form asthmatischer Beschwerden, das cerebrale Asthma, das durch enorme Angstgefühle bei Abwesenheit aller

---

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen hat Kornfeld (Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 37/38) wiederum die Auffassung vertreten, das cerebrale Asthma der Hypertoniker sei nichts anderes als die wohlbekannte kardiale Dyspnoe der Hypertoniker. Er hat bei einigen Kranken, die er nach unserer Meinung mit Unrecht als hieher gehörig betrachtet, Störungen des Gasaustausches in der Lunge gefunden. Diesen Befund bezeichnet Kornfeld als kennzeichnend für kardiale Dyspnoe (vgl. jedoch das diesbezügliche Kapitel!). Da bei Kornfelds Fällen die Senkung der Kohlensäurespannung nur in der Alveolarluft vorhanden war, im Blute ebenso wie die zugehörige Verschiebung der Blutreaktion fehlte, glaubt er überhaupt nicht an das Vorkommen des von uns abgegrenzten cerebralen Asthmas. Wir (H. Straub und Kl. Gollwitzer-Meier: Klin. Wochenschr. 1923) haben demgegenüber nunmehr durch direkte Analysen des Arterienblutes das tatsächliche Vorkommen der cerebralen Dyspnoe erwiesen. Bei Kornfelds Fällen lagen auch nach dem klinischen Befunde andersartige Störungen vor.

sonstigen Symptome von Atmungs- und Herzinsuffizienz, wie Dyspnoe, Cyanose u. dgl. gekennzeichnet ist und gewöhnlich nicht in beschleunigter, sondern in sehr vertiefter Atmung seinen Ausdruck findet. Im Anschluß hieran bespricht er die periodische Atmung.

XII. Die klinische Bedeutung der Reaktionstheorie der Atmung.

Die Darstellung der vorangehenden Kapitel zeigt, wie sehr die Reaktionstheorie der Atmung im Mittelpunkt aller klinischen Betrachtungen über Atemstörungen steht. Die Entwicklung dieser Theorie ist in der Einleitung dargestellt worden. Die erste Formulierung, die Winterstein (469) dieser Theorie gegeben hatte, lautete dahin, daß weder der Sauerstoffmangel noch die Kohlensäurespannung als solche, sondern einzig und allein die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes die chemische Regulierung der Atmung besorgen, indem die Erregbarkeit der Atemzentren mit der Konzentration der Wasserstoffionen innerhalb gewisser Grenzen parallel geht. Durch die Mitarbeit zahlreicher Forscher hat sie dann eine gewisse Umgestaltung erfahren. Der Kern der Theorie wurde von Winterstein durch neue Versuche mit Säureinfusion gestützt und als richtig erwiesen (470), namentlich wurden Tatsachen angeführt, die ihre Geltung für die Kohlensäuredyspnoe und die Sauerstoffmangelpolypnoe erweisen. Die reichlichen seitdem gesammelten physiologischen und klinischen Erfahrungen haben dann aber Winterstein (472) veranlaßt, den Wortlaut seiner Theorie folgendermaßen abzuändern: Die chemische Regulierung der Lungenventilation erfolgt durch die in den Atemzentren herrschende Reaktion. Jede Steigerung der Wasserstoffzahl bewirkt eine Verstärkung, jede Verminderung derselben eine Abschwächung der Lungendurchlüftung. Die Wasserstoffzahl in den Atemzentren hängt ab 1. von den in ihnen sich abspielenden Stoffwechselvorgängen, 2. von der Wasserstoffzahl des Blutes. Der Übergang abnormer Säuremengen in die Blutbahn (Acidosis) erzeugt eine hämatogene, die in den Zentren selbst stattfindende Säurebildung eine zentrogene Hyperpnoe.

Gegen diese Theorie sind verschiedene Einwände erhoben worden. Laqueur und Verzár (276) haben Durchströmungsversuche am Kaninchen angestellt und bestätigt, daß das Atemzentrum nicht nur von der Kohlensäure, sondern auch von anderen Säuren erregt wird. Sie glauben aber abweichend von Winterstein diese Wirkung dadurch erklären zu sollen, daß durch diese Säuren in den Geweben überschießende Mengen von Kohlensäure frei gemacht werden. Sie schließen deshalb aus ihren Versuchen, daß die Kohlensäure eine spezifisch erregende Wirkung auf das Atemzentrum habe, die sie auch bei neutraler, ja selbst bei ganz schwach alkalischer Reaktion auszuüben vermag. Aus diesen Versuchen darf jedoch, wie schon Winterstein (470) hervorgehoben hat, nur geschlossen werden, daß die Anionen der verwendeten Säuren für das Versuchsergebnis nicht belanglos sind und daß den meisten für die Durchströmungsversuche gebrauchten Säureanionen eine schädigende Wirkung auf das Atemzentrum zukommt, so daß dann die Tätigkeit nur unter Verwendung höherer Wasserstoffionenkonzentrationen in Gang kommt als bei Verwendung der schonenden Kohlensäure und Milchsäure. Trotzdem ist der Einwand einer spezifischen Wirkung der Kohlensäure in der Literatur nicht verstummt. Er

stützt sich jetzt vor allem auf die Wirkung, die eine Vermehrung des Bicarbonatgehaltes im strömenden Blute auf die Atmung hat. Schon immer war es aufgefallen, wie schwer es gelingt, durch intravenöse Soda- oder Bicarbonatinjektionen Apnoe zu erzeugen, wie das die Reaktionstheorie verlangt. Nun genügt freilich eine sehr geringe Verminderung der Ventilationsgröße, um bei Vermehrung der Alkalireserve die Blutreaktion konstant zu erhalten. Aber im Tierversuch wird die Ventilationsgröße durch Sodainjektionen oft nicht in der erwarteten Weise vermindert [Collip (82)]. Auch bei den bisher beobachteten Kranken mit Hyperkapnie des Blutes war die alveolare Kohlensäurespannung nicht entsprechend erhöht, sondern im Gegenteil oft pathologisch niedrig [Straub und Meier (449)]. Einbringen von Natr. bicarbonic. in die Lumbalflüssigkeit reizt eigentlich immer [Collip (82)]. Solche Beobachtungen sprechen in der Tat für eine im gewissen Sinne spezifische Wirkung der Kohlensäure als solche. Vielleicht geben die Versuche von Jacobs (249) den Schlüssel für diese Erscheinungen. Er beobachtete die lähmende Wirkung von Kohlensäure und anderen Säuren auf Kaulquappen und Protozoen und fand die Kohlensäure unverhältnismäßig giftiger als isohydrische Lösungen anderer Säuren. Jacobs erklärt diesen Unterschied mit dem verschiedenen Durchdringungsvermögen gegen lebende Zellen. Die H^+-Ionen entfalten ihre Wirkung an der Zelloberfläche, dringen aber wie Ionen überhaupt kaum in die Zellen ein. Dagegen können die undissoziierten Kohlensäuremoleküle leicht in alle Teile der Zelle eindringen und dort dissoziieren, wodurch sie andere Wirkungen hervorbringen als entsprechende Konzentrationen anderer Säuren. Der Gewinn derartiger Betrachtungen besteht in der Heranziehung kolloidchemischer Gesichtspunkte zur Erklärung der feineren Vorgänge bei der Atmungsregulation. Für den Zustand der Kolloide und dementsprechend für die Funktion zahlreicher Zellen sind nicht nur die Wasserstoffionen von Bedeutung, sondern auch alle anderen vorhandenen Anionen und Kationen, ja außerdem zahlreiche Anelektrolyte und Kolloide. Was für die Funktion so zahlreicher Zellen schon lange allgemein anerkannt ist, wird sich bei näherer Kenntnis des Sachverhaltes auch für die Atmungsregulation als bedeutungsvoll erweisen. Für die Klinik ist die Frage einer spezifischen Wirkung der Kohlensäure von untergeordneter Bedeutung, da unter biologisch möglichen Verhältnissen immer neben anderen Säuren auch reichlich Kohlensäure zugegen ist. Daß nicht die Kohlensäure allein die Atmung reguliert, geht daraus hervor, daß ihre Spannung unter pathologischen Verhältnissen großen Schwankungen unterliegt. Wieweit das Wasserstoffion der wahre und einzige Regulator der Atmung ist, wie das die Reaktionstheorie verlangt, das kann nur die Praxis entscheiden. Die Reaktionstheorie gilt für alle solche Verhältnisse, in denen tatsächlich eine konstante Wasserstoffionenkonzentration gewahrt wird. Für die Säurevergiftung hat Fleisch (121) auf diesem Wege die Gültigkeit der Reaktionstheorie erwiesen.

Ein viel schwerwiegenderer Einwand gegen die Reaktionstheorie der Atmung ist die Annahme, daß das Atemzentrum als solches in seiner Empfindlichkeit gegen das Wasserstoffion schwankt. Wenn man dem Begriff der schwankenden Empfindlichkeit Inhalt geben will, muß man das Problem dahin formulieren, daß unter bestimmten Umständen neben dem Wasserstoffion auch noch andere Faktoren Einfluß auf die Atmungsregulation besitzen. Diese Theorie einer schwankenden Empfindlichkeit des Atemzentrums ist besonders von

Lindhard (289) vorgebracht worden. Er nimmt an, daß die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen den adäquaten Reiz der Kohlensäure von dem gleichzeitig gegenwärtigen Sauerstoffdruck gesteuert wird und daß außerdem noch eine Anzahl physikalisch-chemischer Faktoren maßgebend sind. Auch Hasselbalch (183) hat dieselben Bedenken nachdrücklich geltend gemacht und betont, daß es nicht angeht, aus der Höhe der alveolaren Kohlensäurespannung auf das Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes zu schließen, solange nicht ausgeschlossen ist, daß eine Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums eingetreten ist. Diesen Einwänden wurde in kategorischer Form von Porges (382, 383) widersprochen, der sich schließlich zu der Behauptung versteigt: „Wir können behaupten, daß die aktuelle Reaktion des Blutes, abgesehen von der Pufferwirkung der Blutalkalien und Blutkolloide in erster Linie durch die Atmung reguliert wird. Eine herabgesetzte Kohlensäurespannung beweist eine Acidose, eine vermehrte C_H des Blutes und geht mit einer erhöhten regulierten und reduzierten Wasserstoffzahl des Blutes einher." Der Streit um diese Frage wurde zunächst mit untauglichen Mitteln geführt. Als Maßstab der Empfindlichkeit des Atemzentrums diente die von Zuntz, Löwy und ihren Schülern eingeführte Feststellung der Erhöhung der Ventilationsgröße auf Einatmung kohlensäurehaltiger Gemische. Tatsächlich steigt bei Einatmung eines bestimmten Kohlensäurezusatzes zur Atmungsluft die Ventilationsgröße bei verschiedenen Menschen in verschiedenem Grade an und dies wurde als Zeichen der verschiedenen Empfindlichkeit gedeutet. Schon Porges (382) hat auf Grund der Beobachtung an Zuckerkranken der Anwendung dieses Grundsatzes bei acidotischen Zuständen widersprochen. Die Verhältnisse liegen tatsächlich so, daß jede Versuchsperson auch bei Zufuhr kohlensäurehaltiger Gasgemische seine alveolare Kohlensäurespannung auf dem Normalwerte zu halten bestrebt ist. Ist die alveolare Kohlensäurespannung normalerweise hoch, so genügt eine mäßige Steigerung der Ventilationsgröße, um trotz eines bestimmten Kohlensäurezusatzes zur Einatmungsluft die normale Spannung in den Alveolen zu erhalten. Ist aber vor Beginn des Versuches die alveolare Kohlensäurespannung niedrig, so muß zu ihrer Erhaltung die Ventilation mächtig gesteigert werden, und sobald der Kohlensäurezusatz der Einatmungsluft einen gewissen Prozentsatz übersteigt, gelingt die Erhaltung normaler Zusammensetzung der Lungenluft überhaupt nicht mehr, das Gasgemisch ist unerträglich, obgleich ein Mensch, dessen normale Kohlensäurespannung höher liegt, dasselbe Gasgemisch noch gut bewältigt. Alle Versuche, die mit dieser Prüfung angestellt sind, haben deshalb im Grundsatz auch nichts wesentlich anderes ergeben, als was sich durch eine einfache Bestimmung der für die betreffende Person unter den herrschenden Umständen normalen alveolaren Kohlensäurespannung einfacher ergeben würde. Trotzdem haben eine Menge neuerdings bekannt gewordener Tatsachen die oben erwähnte Behauptung von Porges gründlich widerlegt. Zweifellos gibt es zahlreiche Zustände, bei denen eine Herabsetzung der alveolaren Kohlensäurespannung der Ausdruck ist für eine entsprechende Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Blute. Hier reguliert die Atmung tatsächlich durch Überventilation die Wasserstoffzahl des Blutes. Wir bezeichnen diese Zustände als kompensierte Acidose. Gerade beim Diabetes mellitus ist dieser Zustand besonders häufig verwirklicht und darum kann auch bei dieser Krankheit die Alveolargasanalyse mit so großem Vorteil ohne ergänzende Kontrolle verwendet

werden. Aber wir kennen jetzt doch sehr zahlreiche Zustände, bei denen die Atmung nicht zureicht, um die Blutreaktion konstant zu erhalten. Diese Beobachtungen sind es eben gewesen, die Winterstein veranlaßt haben, die ursprüngliche Formulierung seiner Reaktionstheorie aufzugeben und nicht die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, sondern die der Atemzentren als den Regulator der Lungenventilation zu bezeichnen. Durch diesen bedeutungsvollen Fortschritt wurde eben neben die hämatogene Form der Dyspnoe eine zentrogene, cerebrale gesetzt.

Solche Schwankungen der Atmungsregulation kommen auch unter physiologischen Verhältnissen vor als Jahresschwankungen, im Schlaf, unter der Wirkung bestimmter Arzneimittel und Gifte. Doch sind die Einflüsse solcher zentrogener Schwankungen auf die Zusammensetzung der Alveolarluft unter physiologischen Verhältnissen gering. Hasselbalch (183) gibt an, daß eine reine Reizbarkeitserhöhung keine sehr bedeutende Erniedrigung der alveolaren CO_2-Spannung bewirken könne, mehr wie 5 mm praktisch wohl nie. Und auch Bernhardt (46), der sich ganz kürzlich noch mit der Frage befaßt hat, kommt zu dem Schluß, daß die Reaktionstheorie durch die Betonung der Erregbarkeit des Atemzentrums etwas eingeschränkt, ihre überragende Bedeutung aber keineswegs geschmälert werde. Die Einwirkung der Erregbarkeitsänderung auf die Kohlensäurespannung der Alveolenluft ist im allgemeinen nicht sehr groß. Unter pathologischen Verhältnissen werden aber doch Abweichungen der Blutreaktion und der Alveolarventilation von der Norm beobachtet, die die eben genannten engen Grenzen bei weitem überschreiten. Schon durch willkürliche Überventilation kann die alveolare Kohlensäurespannung ohne Änderung der Blutzusammensetzung bis auf etwa 12 mm herabgesetzt werden. Und ebenso kommen bei bestimmten Kranken Werte der alveolaren Kohlensäurespannung unter 20 mm vor, ohne Senkung oder sogar mit Erhöhung der Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes [Straub und Meier (449)].

Die Reaktionstheorie in ihrer letzten Form begnügt sich nun nicht damit, in diesen Fällen einfach von veränderter Erregbarkeit der Atemzentren zu sprechen, sondern sie behauptet, daß der Grund der Überventilation in einer Reaktionsänderung der unmittelbaren Umgebung des Atemzentrums liege. Für die Sauerstoffmangelpolypnoe und namentlich für das periodische Atmen sind gute Gründe zu einer solchen Deutung beigebracht worden. Strenge Beweise liegen auch in diesen Fällen nicht vor, weil es praktisch fast unmöglich ist, genaue Messungen der Gewebsreaktion gerade an dieser Stelle auszuführen, ohne die Atmungsregulation stark zu stören. Ob dieselbe Deutung für alle zentrogenen Änderungen der Atmungsregulation Geltung besitzt, ist fraglich. Wie man die Jahresschwankungen, die Erniedrigung der Empfindlichkeit im Schlaf, den Einfluß von Schlafmitteln und Morphium einerseits, von Exzitantien andererseits auf die Atmungsregulation mit Reaktionsänderungen im Atemzentrum selbst in Zusammenhang bringen soll, ist noch gänzlich ungeklärt. Es mag sein, daß durch Änderungen der Zelldurchgängigkeit eine Umstimmung des lokalen Zellstoffwechsels im Sinne vermehrter Säurebildung eintritt. Wahrscheinlicher befinden wir uns aber auf dem Gebiete, wo die Kolloidchemie das letzte Wort hat und wo neben dem Wasserstoffion auch andere Ionen, Moleküle und Kolloide der Gewebsflüssigkeit mitsprechen. Hier liegt

noch eine Lücke unseres Wissens vor, die durch den Begriff der schwankenden Empfindlichkeit nur verdeckt, nicht ausgefüllt wird.

Für die praktischen Bedürfnisse der Klinik ist die Aufklärung dieser Frage von geringerer Bedeutung als für die physiologische Forschung. Es genügt, daß wir im Auge behalten, wie neben der hämatogenen Störung der Atmungsregulation, die entsprechend der Reaktionstheorie durch passende Einstellung der Ventilationsgröße kompensiert wird, eine zentrogene Störung der Atmungsregulation vorkommt, die durch eine pathologische Einstellung nicht nur der Lungenventilation, sondern auch der Blutreaktion gekennzeichnet wird. In dieser Form aber ist die Reaktionstheorie der Atmungsregulation der Leitfaden, der die Unterscheidung verschiedener Formen von Atemstörung und die Aufklärung ihres Zustandekommens ermöglicht und der damit jeder klinischen Betrachtung über die Pathologie der Atmungsregulation zugrunde gelegt werden muß.

II. Zur Bedeutung des Säurebasenhaushaltes und seiner Störungen.

Von

Herbert Elias-Wien.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur[1]).

Adler L.: Über Einfluß der H+ auf die Wirksamkeit der Malzdiastase. Biochem. Zeitschr. Bd. 77, S. 146. 1916.

Allers: Tatsachen und Probleme der Stoffwechselpathologie in ihrer Bedeutung für die Psychiatrie auf Grund neuerer Arbeiten. Journ. f. Psychol. u. Neurol. Bd. 16, S. 178. 1910.

Aliers und Bondi: Über das Verhältnis des Calciums im Blute bei experimenteller Säurevergiftung. Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 366.

Araki: Über die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 15, S. 335 u. 546.

— Über die chemischen Änderungen der Lebensprozesse infolge von Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 19, S. 422.

Arey e Simonds: Anat. ricord. Tom. 18, p. 219. 1920. Zit. nach Mautner.

Arnheim: s. Rona.

Arnstein, A. und F. Redlich: Über den Einfluß des Adrenalins und des Ergotamins auf die Diurese beim Blasenfistelhund. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 15. 1923.

Atkinson, H. V., and H. N. Ets: Chemical changes of the blood under the influence of drugs. Journ. of biol. chem. Vol. 52, p. 5. 1922.

Auel, Wilhelm: Über Glykosurien bei Dyspnoe und die Beeinflußbarkeit des Phlorizindiabetes durch CO_2- und O_2-Inhalation. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 2, H. 4/6, S. 421. 1914.

Auerbach, A.: Über die Säurewirkung der Fleischnahrung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 98, S. 512. 1884.

Austin, H.: s. van Slyke.

Azada Hazime: Acidosis during starvation. Americ. journ. of physiol. Vol. 80, p. 1. 1919.

Bacaloglu: Zit. nach Großmann und Jonnescu.

— Zit. nach Großmann-Jonnescu.

Bachenheimer, M.: Über die Kalktherapie bei Spasmophilie. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 184.

Bang, I.: Der Blutzucker. Biochem. Zeitschr. Bd. 56, S. 153, 193 u. Bd. 49, S. 61.

— und Stenstroem: Asphyxie und Blutzucker. Biochem. Zeitschr. Bd. 50, S. 437. 1913.

Barcroft, J., and M. Nagahashi: The direct measurement of the partial pressure of oyxgen in human blood. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 339. 1921.

Barker, Lewellys and Thomas P. Sprunt: A spontaneous attack of tetany during a paroxysm of hyperpnoea in a psycho-neurotic patient convalescent from epidemic encephalitis. Endocrinology Vol. 6, p. 1. 1922. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 25, S. 108. 1923.

Barrenscheen: Über Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S 277. 1914.

Baumann, E. J.: s. Underhill.

Beddard, Pembrey and Spriggs: The quantity and pressure of carbon dioxide in venous blood and in alveolar air in cases of diabetes and diabetic coma. Journ. of physiol. Vol. 31, p. 44. 1904; Lancet Vol. 2, p. 1366. 1903; Journ. of physiol. Vol. 31, p. 44. 1904 u. Vol. 37, p. 37. 1908.

Bendix und Bickel: Kritischer Beitrag zur Lehre von der Glykolyse. Dtsch. med. Wochenschrift Bd. 28, S. 3. 1902.

Benedict, H.: Der Hydroxylionengehalt des Diabetikerblutes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 115, S. 82. 1906.

[1]) So eng begrenzt die gewählte Fragestellung ist — ihre Bearbeitung kann ebensowenig wie das vorausgestellte Literaturverzeichnis Anspruch auf Vollständigkeit machen. Doch dürften die wichtigsten und die reichlich mit Literatur versehenen Arbeiten soweit angeführt sein, daß sich mit ihrer Hilfe das Fehlende leicht ergänzen läßt. Besonders stiefmütterlich mußte die uns unzugängliche französische Literatur behandelt werden.

Benedict, St. R., and E. Osterberg: The influence of feeding upon acidosis in the phlorizinized dogs. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York Vol. 12, H. 2, p. 45. 1914.
Berkeley and Beebe: A contribution to the physiology and chemistry of the parathyroid gland. Journ. of med. research. 20. 2. Februar 1909. Zit. nach Biedl.
Beselko: s. O. Loewi.
Bethe, A.: Die Bedeutung der Elektrolyse für die rhythmische Bewegung der Medusa. II. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 127, S. 219. 1909.
Bickel: s. Bendix.
Bieling, K.: Experimentelle Untersuchungen über die O_2-Versorgung bei Anämien. Biochem. Zeitschr. Bd. 60, H. 5/6, S. 421. 1914.
Binger, C.: Toxicity of phosphates, in reaction to blood calcium and tetany. Journ. of pharmaccl. a. exp. therapeut. Vol. 10, p. 105. 1917.
Binswanger, Friedrich: Über Einwirkung der CO_2 auf den Blutzucker im Organismus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 193, S. 296. 1922.
Bisgaard, Axel: Untersuchungen über die Eiweiß- und Stickstoffverhältnisse der Cerebrospinalflüssigkeit sowie über die Wasserstoffionenkonzentration derselben. Biochem. Zeitschr. Bd. 58, H. 1/2, S. 1. 1913.
— Das Symptom „Dysregulation“ und seine Bedeutung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie.
— Hendriksen und Larsen: Cpt. rend. Tom. 85, p. 607.
— Jarlo und Norvig: Hospitalstidende 1918, S. 960; zit. nach Bisgaard.
— und Larsen: Cpt. rend. Tom. 84, p. 1047.
— und Norvig: Cpt. rend. Tom. 84, p. 159, 318.
Billigheimer: Über die Bedeutung des Kalks im Blut. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 22 und 23.
Blatherwick: s. Underhill.
Blühdorn: Untersuchungen über die therapeutisch wirksame Dosierung von Kalksalze mit besonderer Berücksichtigung der Spasmophilie. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 12, S. 185. 1914.
— Tetanie. 1922. S. 23.
Blum, L.: Symptomatologie und Therapie des Coma diabeticum. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 11, S. 442. 1913.
— Zur Frage der Wirkungsweise des Calciums bei Spasmophilie. Klin. Wochenschr. 1. Jahrg. S. 2525.
Bõe, Gunnar: Untersuchungen über alimentäre Hyperglykämie. Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 106. 1914.
Boehm und Hoffmann: Beiträge zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels. 2. Abhandlung: Der Fesselungsdiabetes der Katze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 271 u. 295. 1878.
Borchardt: Die Bedeutung der Hormone für die innere Medizin. Beiheft zur Med. Klinik Bd. 7, S. 139. 1911.
Bornstein: Über Adrenalinglykämie. Biochem. Zeitschr. Bd. 114, S. 157. 1921.
Bossert, O.: Über die Auslösbarkeit von Ödemen und Carpopedalspasmen bei Spasmophilen durch salzarme Ernährung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92, S. 121. 1920 (Literatur).
Brailsford, T. Robertson: On the Biochemical Relationship between the „Staircase“. Phenomenon and „Fatique“. Festband d. Biochem. f. H. J. Hamburger. 1905, S. 287.
Brinkmann: s. Hamburger.
— Einige Bemerkungen über die Bedeutung des Blutkalks. Biochem. Zeitschr. Bd. 95. 1919.
Brugsch: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 1, S. 419. 1905.
Buchner, Ed., und Hans Buchner und Martin Hahn: Die Cymasegärung. München und Berlin: R. Oldenbourg 1903.
Bürger, Max: Vortrag am 37. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Untersuchungen über Hämoglykolyse. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, H. 1/2, I., S. 1—18; II., S. 98—118. 1923.

Bunzel and Mathews: Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 31. 1909. Zit. nach Mathews.
Bywaters, H. W.: s. F. W. Pavy.
Caldwell, G. and M. Cleveland: Surg. gynaecol. a. obstetr. Vol. 25, p. 23. 1917. Zit. nach van Slyke and G. Cullen: Journ. of biol. chem. Vol. 53, p. 277. 1922.
Calvin, Joseph K. and Maxwell B. Borovsky: Spasmophilia and the alkali reserve of the blood. Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 23, p. 493. 1922. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 25, S. 537.
Carlson, A. J. and Clara Jakobson: The depression of the ammonig destroying power of the liver after complete parathyreoidectomie. Americ. journ. of physiol. Vol. 25, p. 403. 1910.
— — Further studies on the nature of parathyroid tetany. Americ. journ. of physiol. Vol. 28, Nr. 3, p. 133. 1911.
— and G. J. Ryan: Glucose in saliva. Americ. journ. of physiol. Vol. 21, p. 301. 1908.
Carter, W. S.: The effect of ether anesthesia on the alkali reserve. Arch. of internal med. Vol. 26, p. 319. 1920.
Chiari, R., und A. Fröhlich: Erregbarkeitsveränderung des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 214. 1911.
Chittenden and Griswold: Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 3, p. 305. 1881. Zit. nach Schierbeck.
— and Ely: Journ. of the Americ. chem. soc. p. 107. 1882. Zit. nach Schierbeck.
Chvostek, Fr.: Der oxydative Stoffwechsel bei Säureintoxikation. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14, S. 329. 1893.
Claus und Embden: Pankreas und Glykolyse. Hofm. Beitr. Bd. 6, S. 214 u. 343. 1905.
Cleveland, M.: s. G. Caldwell.
Collip, J. B.: The effect of surgical anaesthesia on the reaction of the blood. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 1, p. 282. 1920, Zit. nach Ronas Bericht. Bd. 6, S. 403. 1921.
— and Backus: The effect of prolonged hyperpnoea on the carbon dioxide combining power of the plasma the CO_2 tension of alveolar air and the excretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney. Americ. journ. of physiol. 1920. p. 568.
Cooke: Changes in introgenous metabolism after parathyroidectomie. Journ. of exp. med. Vol. 13, p. 439. 1911.
Coronedi, G. und U. Luzzatto: L'ammoniaque dans l'urine du chien thyréoidectomisé. Arch. ital. di biol. Tom. 47, p. 286. 1907.
Crickshank and Patterson: The sugar consumption in the surviving normal and diabetic heart. Journ. of physiol. Vol. 47, p. 381. 1913.
Crouter, C. V.: s. B. M. Hendrix.
Cullen, G. E.: s. van Slyke.
Curschmann, Hans: Über neurotische Atmungstetanie. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1607, 1922.
Czapski, Ludwig: s. Neuberg.
— Ein Fall extremster Acidosis im Verlauf des Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, H. 3/4, S. 218. 1914.
Dale and Evans: Journ. of physiol. Vol. 54, p. 167. 1920—21, Zit. nach van Slyke, Austin und Cullen.
Dastre: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 89, p. 669. 1879.
Dautrebande and Davies: A study of the chlorini interchange between corpuscles and plasma. Journ. of physiol. Vol. 57, p. 36. 1922. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 30, S. 190. 1923.
David, O. (gem. mit M. Bache und W. Auel): Einwirkungen der Atemluft auf den Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel. Münch. med. Wochenschr. Bd. 61, I, S. 868. 1914.
Davidsohn, Heinr.: s. Michaelis, L.
Davies, H. W., J. B. S. Haldan and E. L. Kennawary: Experiments on the regulation of the bloods alkalinity I. Journ. of physiol. Vol. 54, H. 1/2, p. 32. 1920.
Detmer, W.: Über den Einfluß der Reaktion Amyle sowie Diastase enthaltender Flüssigkeiten auf den Verlauf des fermentativen Prozesses. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 1. 1883.
Döblin: s. Rona.

Donath, J.: Einfluß der Nebennierenexstirpation auf die Blutkonzentration. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 1. 1914.
Dronin: Hémoalkalimetrie. Paris 1892, S. 83. Zit. nach Bieling.
Eckhart: Experimentalphysiologie des Nervensystems. Gießen: Roth 1867. S. 116.
Edie: Biochem. journ. Vol. 1, p. 455. 1906.
Edie, Moore and Roaf: Biochem. journ. Vol. 5, p. 325. 1911.
Ehrlich, P.: Das Leberglykogen des Frosches betreffendes Schreiben an den Herausgeber. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 236.
Ehrmann, Esser Löwy: Über experimentelles Koma. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 496. 1911.
Elias, H.: Über die Beziehungen von Säure und Alkali zur Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des Phosphorsäureions. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 30.
— Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag über die Acidosis des Blutes bei Osteomalacie von J. Nowak und O. Porges. Deutscher Naturforscherkongreß. Wien 1913. 2. Teil. Innere Sekretion.
— Säure als Ursache für Nervenübererregbarkeit, ein Beitrag zur Lehre von der Acidose. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 7, H. 1/2, S. 1.
— Säure und Nervenerregbarkeit. Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 2, S. 21.
— Zur Frage der Acidose beim zyklischen Erbrechen. Wien. med. Wochenschr. Bd. 71, S. 1156. 1921.
— Säure und Kohlenhydratstoffwechsel. Ber. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien, 14. März 1912.
— Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. I. Säurediabetes. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, H. 1, S. 120. 1913.
— Diskussionsbemerkungen. Gesellschaft der Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 236 u. 467.
— Alkali und Säure bei Tetanie. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien (interne Sektion). Sitzung vom 6. Mai 1920.
— und A. Löw: Über die Rolle des Phosphorsäureions auf den Kohlenhydratstoffwechsel. I. Mitt. Über die Wirkung des Phosphorsäureions auf den Zuckerhaushalt der überlebenden Froschleber. Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 279. 1923.
— und L. Kolb: Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. II. Über Hungerdiabetes. Biochem. Zeitschr. Bd. 52, S. 331. 1913.
— und Kornfeld: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Tetanie. III. Mitteilung. Studien über den Säurebasenhaushalt bei Tetanie. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4, S. 191. 1922.
— — Demonstration in der Gesellschaft der Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 630.
— — Über die Wirkung sauerer Phosphatlösungen bei Tetanie. Klin. Wochenschr. 2. Jahrg., Nr. 26. 1923.
— — Über die elektrische Nervenerregbarkeit an abgebundenen Extremitäten. Klin. Wochenschr. 2. Jahrg., Nr. 43. 1923.
— — und Weißbart: Zur Frage des Wasser- und Mineralstoffwechsels bei Tetanie. Klin. Wochenschr. 1. Jahrg., Nr. 45.
— — — Beiträge zur Klinik und Pathologie der Tetanie. IV. Mitteilung. Zum Wasserhaushalt und Mineralstoffwechsel bei Tetanie. Wien. Arch. f. inn. Med. 1923. Bd. 6, S. 243.
— und U. Sammartino: Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. IV. Die Beziehungen von Säure und Alkali zur Adrenalinglykosurie. Biochem. Zeitschr. Bd. 117, H. 1, S. 10. 1921.
— und E. Schubert: Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. III. Säure und Muskelglykogen. Biochem. Zeitschr. Bd. 90, H. 3, S. 229. 1918.
— und Spiegel: Beiträge zur Klinik und Pathologie der Tetanie. I. Mitteilung. Der Phosphatgehalt des Tetanieserums. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 447. 1921.
— und Weiß: Beiträge zur Klinik und Pathologie der Tetanie. II. Mitteilung. Über die Schwankungen des P-Gehaltes im Serum bei Tetanie. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4, S. 59. 1922.

Elias, H. und Weiß: Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. V. Säure und Alkali in ihrer Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Hefezelle. Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 1. 1922.

— Popescu und Radoslav: Über die Wirkung des Phosphorsäureions auf den Kohlenhydratstoffwechsel. II. Wirkung intravenös einverleibter Phosphatlösungen auf den Blutzucker bei Hund und Kaninchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 279. 1923. III. Wirkung intravenös einverleibter Phosphatlösungen auf die Adrenalinhyperglykämie. Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 294. 1923. IV. Wirkung des Phosphorsäureions auf den Blut- und Harnzucker von pankreasdiabetischen Hunden. Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 299. 1923.

— Deutscher Kongreß für innere Medizin. Wiesbaden 1921. Diskussionsbemerkung zu Toenissen.

— s. Kornfeld.

Embden und Isaac: Über die Bildung von Milchsäure und Acetessigsäure in der diabetischen Leber. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 99, S. 297. 1917. S. ferner die Arbeiten in Hofmeisters Beitr. Bd. 8 u. 11.

— Griesbach und Schmitz: Über Milchsäurebildung und Phosphorsäurebildung im Muskelpreßsaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 93, S. 1. 1914. In demselben Band noch andere Arbeiten über das Lactacidogen.

Embden, G., und Laquer, F.: Über die Chemie des Lactacidogens. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 98, S. 181. 1917.

— und E. Adler: Über die Phosphorsäurebildung in der weißen und roten Muskulatur des Kaninchens. Auch andere Arbeiten aus dem Embdenschen Laboratorium. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 113.

— und E. Grafe: Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Phosphorsäureausscheidung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 113, S. 108.

— Schmitz, E., und Peter Meincke: Über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Lactacidogengehalt der quergestreiften Muskulatur. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 113, S. 10. 1921.

Esser: s. Ehrmann.

Farkas und Scipiades: Über die molekularen Konzentrationsverhältnisse des Blutserums der Schwangeren, Kreißenden und Wöchnerinnen und des Fruchtwassers. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 98, S. 577. 1903.

Fleiner, W.: Neuer Beitrag zur Tetanie gastrischen Ursprungs. Dtsch. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 18, S. 243. 1900.

Fleisch, A.: Die Wasserstoffionen-Konzentration als peripher regulatorisches Agens der Blutversorgung. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 19, S. 269. 1921.

Foa, C., und Z. Grucewska: Influence de la piqûre diabétique sur la réaction du sang. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 2, p. 144. 1905.

— — Action de l'adrénaline pure sur la réaction du sang. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 2, p. 145. 1905.

Frank, E.: Zur Lehre der Tetania gravidarum. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 32, S. 416. 1910.

— Das Tetaniesyndrom und seine Pathogenese. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 305. 1922.

— R. Stern und M. Nothmann: Das klinische Bild der Vergiftung mit Guanidinen beim Säugetier und seine physio-pathologische Bedeutung. Deutscher Kongreß f. innere Medizin 1921. Ber. S. 369.

Frank, Notmann und Guttmann: Über die Wirkung von Ionenverschiebungen auf den entnervten quergestreiften Muskel des Säugetieres und ihre pharmakodynamischen Analogien. Klin. Wochenschr. 1. Jg., S. 2238. 1922.

v. Frank-Hochwart: Die Tetanie der Erwachsenen. Wien: Hölder 1907. 2. Aufl.

Frank, P.: s. Underhill.

Freise: Untersuchungen über die Kohlensäurebildung in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 474. 1913.

Frerichs: Über Diabetes. Berlin 1884. S. 30.

Freudenberg, E.: Wege und Ziele der neuen Rachitis-Forschung. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1422. 1922.

Freudenberg: Über die Angriffspunkte der tetanigenen Reize. Beobachtungen bei der Atmungstetanie. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 866.
— und P. György: Salmiakbehandlung der Kindertetanie. Klin. Wochenschr. 1922. S. 410.
— — Über Kalkbindung durch tierische Gewebe. Biochem. Zeitschr. Bd. 110, S. 299. 1920; Bd. 115, S. 96; Bd. 118, S. 50; Bd. 121, S. 131, 142; Bd. 124, S. 299. 1921.
— — Salmiakbehandlung der Kindertetanie. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 410. 1922.
— — Zur Pathogenese der Tetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. 96. 3. Folge. Bd. 46, S. 5. 1921.
— — Die pathogenetischen Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis. Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 69, S. 422. 1922.
— — Tetanie und Alkalosis. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 53, S. 1539. 1923.
Freund. E. und O. Freund: Beiträge zum Stoffwechsel im Hungerzustand. Klin. Rundschau 1901. S. 67.
— und H. Popper: Leberglykogenbildung bei intravenöser Zuckerinjektion. Biochem. Zeitschr. Bd. 41, S. 56. 1912.
Freund, O.: s. E. Freund.
Fridericia: Tidskrift for Terapi. Copenhagen 1913. Zit. nach Poulton.
— Über die Bestimmungen der diabetischen Acidosis durch Untersuchung der Kohlensäurespannung in der Lungenluft. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80, H. 1/2, S. 1. 1914.
Frisch, Felix: Die pathophysiologischen Grundlagen der Epilepsie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 65. 1921.
— und Karl Walter: Untersuchungen bei periodischer Epilepsie. I. Mitteilung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 79, H. 1/3, S. 366.
— und Walter Weinberger: Untersuchungen bei periodischer Epilepsie. II. Mitteilung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 79, H. 4/5, S. 576.
Fröhlich, A., und L. Pollak: Über Zuckermobilisierang in der überlebenden Kaltblüterleber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 265. 1914.
— s. Chiari.
Fuhge, G.: Untersuchungen über den Einfluß des Basensäureverhältnisses auf den Eiweißbedarf. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 67, S. 291. 1919.
Fulk, M. E.: s. I. I. R. Macleod.
Gamgee, Priestly and Larmuth: On the difference in the poisonous activity of phosphorus in ortho-, meta- and pyro-phosphoric acids. Journ. of anat. and physiol. Vol. 11, p. 255. 1877.
Gaspero, H. di: s. Hartmann.
Geigel, R.: Untersuchungen über künstliche Abänderung der elektrischen Reaktion der menschlichen Nerven. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 52, S. 178.
Geppert: Die Gase des arteriellen Blutes im Fieber. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, S. 355. 1880.
Gerhardt, O. und W. Schlesinger: Über Kalk- und Magnesiumausscheidung beim Diabetes mellitus und ihre Beziehungen zur Ausscheidung abnormer Säuren (Acidose). Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 83. 1899.
Gerpott, O.: Experimentelle Untersuchungen über die aktuelle Reaktion des Blutserums bei Verdauung, Hunger und in pathologischen Zuständen. Dissertation. Leipzig. Zit. nach Kongreß-Zentralblatt Bd. 10, S. 196. 1914.
Geyelin: s. John.P. jr. Peters.
Gigon: Neuere Diabetesforschungen. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 9, S. 206. 1912.
Göppert: Zit. nach Bachenheimer.
Godden: s. Pavy.
Goldmann: s. Grand.
Goldmann, Alfred: Clinical tetany by forced respiration. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 1193. 1922.
Goltz: Zentralbl. f. med. Wissensch. 1867. S. 45. Zit. nach Loewi: Handb. d. Pathol. d. Stoffw. von C. v. Noorden Bd. 2, S. 669.

Grant and Goldmann: A study of forced respiration: Experimental production of tetany. Americ. journ. of physiol. Vol. 53, p. 209. 1920.
Greenwald, J.: The effect of parathyroidectomy upon metabolism. Americ. journ. of physiol. Vol. 28, p. 103. 1911.
— Further metabolism experiments upon parathyroidectomized dogs. Journ. of biol. chem. Vol. 14, p. 363. 1913.
— Observations on the effect of intravenous injections of Sodium Phosphate. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 7, p. 57. 1915.
— The supposed relation between alkalosis and tetany and similar conditions. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 18, p. 228. 1921.
— Observations on the effect of intravenous injections of some sodium salts with special reference to the supposed toxicity of sodium phosphate. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 11, p. 281. 1918.
— Further metabolism experiments upon parathyroidectomized dogs. Journ. ot biol. chem. Vol. 14, p. 369. 1914.
— The supposed relation between alkalosis and tetany. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 285. 1922.
— and G. Lewmann: The determination of the titratable alkali of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 263. 1922.
Grode, J. and E. J. Lesser: Über die Wirkung des diastatischen Fermentes auf das Glykogen innerhalb der Zelle. Zeitschr. f. Biol. Bd. 60, S. 371. 1913.
Großmann, J.: s. T. Jonnesco.
Grube, K.: Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 107, S. 483; Bd. 121, S. 636. 1908.
Gruceska: s. Foa.
Grünwald: Über die Lebenswichtigkeit der Chloride für den Organismus. Zentralbl. f. Physiol. 1908. S. 500.
— Beitrag zur Physiologie und Pharmakologie der Niere. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 360. 1909.
Grützner: Über die chemische Reizung sensibler Nerven. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 58, S. 88.
Guillain, Georges: Crises epileptiques au cours d'un diabete avec acidose. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 36, Nr. 21, p. 808. 1920.
György, P.: Die Kalkbehandlung der Tetanie ist eine Säuretherapie. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1399. 1922.
— Über den Einfluß der Ernährung auf die Säureausscheidung durch den Urin im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, H. 2/3, S. 109.
— Phosphate und Zellatmung. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 172. 1922.
— Die Kalkbehandlung der Tetanie ist eine Säuretherapie. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1399. 1922.
— Zur Theorie der Tetaniebehandlung. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 2044. 1922.
— Über die Säureausscheidung im Urin bei Tetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd 99, S. 104.
— Über den Gehalt des Blutserums an Kalk und anorganischem Phosphor im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, H. 1, S. 1. 1922.
— s. Freudenberg.
— und H. Vollmer: Narkose und Acidose. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 2317. 1922.
Hacker: Reversible Lähmungen der Hautnerven durch Säuren und Salze. Zeitschr. f. Biol. Bd. 64, S. 229. 1914.
Haggard, H. and Y. Henderson: IV. How oxygen deticiency lowers the blood alkali. Journ. of biol. chem. Vol. 43, p. 3. 1920.
Halm, M.: s. Ed. Buchner.
Haldane, J. S.: Journ. of physiol. 1920.
— and Priestley: The regulation of the lung-ventilation. Journ. of phys. Vol. 32, p. 225. 1905.
— and Poulton: Journ. of physiol. Vol. 37, p. 390. 1908.
— Kellas and Kennaway: Experiments an acclimatisation to reduced atmospheric pressure. Journ. of physiol. Vol. 53, p. 181. 1919/20.

Haldane: s. Davis.
— s. H. C. Bazett.
Hamburger und Brinkmann: Retentionsvermögen der Nieren für Glukose. Biochem. Zeitschr. Bd. 88, S. 97 u. 131.
Harrop: The production of tetany by the intravenous infusion of sodium bicarbonate, report of an adult case. Mitt. d. John-Hopkins-Hospital Vol. 30, p. 62. 1919.
Hartmann und di Gaspero: Epilepsie in Lewandowskys Handb. d. Neurol. Bd. 4.
Hasselbalch, K. A.: Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlensäurespannung des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 403. 1912. Ferner eine große Zahl wichtiger Arbeiten in der Biochem. Zeitschr. in den Jahren 1912 bis 1918.
— Die „reduzierte" und „regulierte" Wasserstoffzahl des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 74, S. 56. 1916.
Hastings, A. B., and H. A. Murray jr.: Observations on parathyreoidectomized ogs. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 233. 1921.
— C. D. Murray, and H. A. Murray jr.: Certain chemical changes inthe blood after pyloric obstruction in dogs. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 223. 1921.
Henderson: s. Haggard.
Henderson, L. J.: Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren. Ergebn. d. Physiol. von Asher-Spiro Bd. 8, S. 254, 1909. Biochem. Zeitschr. Bd. 24. 1910.
Henderson, P. S.: Tetanie and the administration of alkalis. Quart. journ. of med. Vol. 13, Nr. 52, p. 427. 1920.
— Tetanie and the administration of alkalis. Quart. journ. of med. Vol. 13, p. 427. 1920.
Henderson, Yandell and H. W. Happard: Respiratory regulation of the CO_2 capacity of the blood. II. Low levels of CO_2 and alkali induced by ether. Their prevention and reversal. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 345. 1918.
— — and Frank P. Underhill: Acapnia and Glycosuria. Americ. journ. of physiol. Vol. 28, H. 5, p. 275. 1911.
Hendrix, B. M. and C. V. Crouter: Relation of the alkali reserve of the blood to glycosuria and hyperglycemia in pancreatic diabetes. Journ. of biol. chem. Vol. 45, p. 51. 1920/21.
Hill, Leonard and Flack: Influence of oxygen inhalations on muscular work. Journ. of physiol. Bd. 40, H. 5, p. 347. 1910.
Hirsch, Edwin F.: Changes in the alkali reserve, sugar concentration and leukocytes of the blood on experimental infections. Journ. of inf. dis. Vol. 29, p. 40. 1921.
— and J. Lisle Williams: Hydrogen-ion studies. I. Changes in the relation of the blood during anaphylactic shock. Journ. of inf. dis. Vol. 30, p. 259. 1922.
Hirsch, Rahel: Beitrag zur Lehre von der Glykolyse. Hofmeisters Beitr. Bd. 4, S. 535. 1904.
Hodgson: Vitamin deficiency and factors in metabolism relative to the development of rickets. Lancet Vol. 201, p. 945. 1921.
Höber, Rud.: Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe.
Höckendorf, P.: Der Kohlenhydratstoffwechsel und die innere Sekretion. Berlin 1912. Zit. nach Biedl.
Hofmeister, Fr.: Über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. VI. Mitteilung. Über den Hungerdiabetes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Vol. 26, S. 355. 1890.
— Sammlung der von der Nothnagelstiftung veranstalteten Vorträge. H. 1. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg 1913.
Hoffmann: s. Böhm.
Hoppe-Seyler: Bemerkungen zur vorstehenden IV. Mitteilung von Herrn T. Araki. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 19, S. 476. 1894. Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel und Festschr. d. Ass. f. Virchow. Berlin 1891.
— Kongreß f. inn. Med. 1902. S. 384.
Hougardy, A.: Arch. internat physiol. Vol. 1, p. 17. 1904.
Hoover: s. Macleod.

Howland, John and Mc Marriott, Observations upon the so-called food intoxication of infants with especial reference to the alveolar air. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York. Vol. 12, H. 3, p. 52. 1914.
— — Observations upon the calcium content of the blood in infantile tetany and upon the effect of treatment by calcium. Quart. journ. of med. Vol. 11, p. 289. 1917/18.
— und Tisdall: s. Kramer.
Irisawa: Über die Milchsäure im Blut und Harn. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 17, S. 340. 1893.
Isaacs, Raphael: s. Reemelin.
Jaksch, R. v.: Epilepsia acetonica, ein Beitrag zur Lehre von den Autointoxikationen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10, S. 362. 1885.
Jaquet: Über die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf CO_2-Menge, CO_2-Spannung und Alkalescenz des Blutes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, S. 311. 1902.
Jarisch, A.: Über den Mechanismus der Piqûre-Glykosurie. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 158, S. 478. 1914.
Jeppson, Karl: Untersuchungen über die Bedeutung der Alkaliphosphate für die Spasmophilie. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 28, S. 71. 1921.
Jonnesco, T. and J. Großmann: Pylorusspasme avec hypersecretion et tetanie. Presse méd. 1905. p. 409.
Joseph, D. R., and S. J. Meltzer: The inhibitory action of sodium chloride upon the phenomena following the removal of the parathyroids in dogs. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 2, p. 361. 1910/11.
Junkersdorf, P.: Beiträge zur Physiologie der Leber. I. Das Verhalten der Leber im Hungerzustand. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, S. 238. 1921.
Kaufmann: Über den Stoffwechsel der Epileptiker. Jena 1908. Zit. nach Hartmann.
Kenneway: s. Davies.
— M. S. Pembrey and E. P. Poulton: Observations on acidosis. Journ. of physiol. 47. Proc. X (18. Oct. 1913).
— The acetone bodies of the blood in diabetes. Biochem. Journ. Vol. 12, H. 1/2, p. 120. Juni 1918.
Kellaway: The hyperglycaemia of asphyxia and the part played therein by the suprarenals. Journ. of physiol. Vol. 53, p. 211. 1919.
Kerner, G. und E. J. Lesser: Die Änderung der diastatischen Wirksamkeit der Froschleber durch starke Durchspülung mit Ringerlösung. Biochem. Zeitschr. Bd. 102, S. 284. 1920.
Kinnikut, F. P.: A clinical study of the therapeutic value of the calcium salts in gastic tetany, with an anatomical report on the parathyroid bodies. Americ. journ. of med. soc. Vol. 138, p. 1. 1909.
Kobert, R.: Ein Beitrag zur Phosphorsäurewirkung. Schmidts Jahrb. Bd. 179, S. 225. 1878.
Kleiner, J. S.: The disappearence of dextrose from the blood after intravenous injection. Journ. of exp. med. Vol. 23, p. 507. 1916.
— s. F. P. Underhill.
Knöpfelmacher: Diskussion. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien. Sitzung 9. Mai 1923.
Knowlton and Starling: On the nature of pancreatic diabetes. Lancet Vol. 183, p. 812. 1912.
— — On the consumption of sugar in the normal and the diabetic heart. Journ. of physiol. Vol. 45, p. 146. 1912.
Kolb, L.: s. Elias.
Kopyloff, Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 153, S. 226. 1913.
Kornfeld, F.: s. H. Elias.
— und H. Elias: Über die Rolle der Säurewirkung beim Zustandekommen der Adrenalinhyperglykämie. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, H. 1/3, S. 192. 1922.
— und U. Sammartino: Über den Einfluß des Zuckerstiches auf die Alkalireserve des Blutes bei Kaninchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 212. 1922.
Kramer, B., F. F. Tisdall and J. Howland: Observations on infantile tetany. Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 22, p. 431. 1921.

Kramer, B.: s. J. R. Murlin.
— and Marker: Is the glucose retained, when sodium carbonate is administered to depankreatized dogs, stored as glycogen? Journ. of biol. chem. Scientific proceedings. Vol. 24, p. 24. 1916.
Kreibich, C.: Weiterer Beitrag zur Hydroxylionenkonzentration des pathologischen Blutes. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 41.
Kühne, W.: Über direkte und indirekte Muskelreizung mittels chemischer Agenzien. Virchows Arch. f. Anat. u. Physiol. 1859. S. 213.
— Über die chemische Reizung der Muskeln und Nerven und ihre Bedeutung für die Irritabilitätsfrage. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860. S. 315.
— Über die chemische Reizung der Muskeln und Nerven und ihre Bedeutung für die Irritabilitätsfrage. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860. S. 315.
Külz: Beiträge zur Lehre vom künstlichen Diabetes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 24, S. 103. 1881.
Kußmaul: Zur Lehre vom Diabetes mellitus. — Über eine eigentümliche Todesart bei Diabetischen, über Acetonämie, Glycerinbehandlung des Diabetes und Einspritzung von Diastase ins Blut bei dieser Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14. 1874.
Labbé, Marcel: L'epilepsie acidosique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 36, Nr. 21, p. 810. 1920.
— et F. Nepreux: Etude sur l'acidose dans le jeune prolongé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 605. 1922. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med.
Lamson, P. D. and J. Roca: The liver as a blood concentracing organ. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 17, p. 481. 1921.
Langfeldt, Einar: I. Glycogenformation and glycogenolysis. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 387. 1921.
— II. Conditions of action of liver diastases. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 391. 1921.
— III. Blood sugar regulation and the origin of the hyperglycemias. III. Theory. Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 403. 1921.
— The partial Pankreatectomy. Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes. Acta med. scandinar. Vol. 53, p. 1. 1920. Zit. nach Langfeldt I.
Lauritzen, Marius: Über die Acidose-Bestimmungen und ihre klinische Anwendbarkeit bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80, H. 1/2, S. 13. 1914.
Leimdorfer, A.: s. Porges, O.
Lederer, R.: Zur Pathogenese der Spasmophilie. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, S. 394. 1923.
Lépine et Boulud: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 134, p. 582 et 1341. 1902.
Lesser, E. J.: s. G. Kerner.
— Die räumliche Trennung von Glykogen und Diastase in der Leberzelle. Biochem. Zeitschrift Bd. 119, S. 108. 1921.
— Über die Wirkung des diastatischen Ferments auf das Glykogen innerhalb der Zelle. III. Biochem. Zeitschr. Bd. 52, S. 471. 1913.
— Zeitschr. f. Biol. Bd. 53, S. 533. 1910. Bd. 54, S. 1. 1910. Bd. 56, S. 467. 1911.
— Die Zuckerabgabe der Froschleber bei kontinuierlicher Durchströmung mit Ringerlösung. Biochem. Zeitschr. Bd. 102, S. 294. 1920.
— Der Mechanismus der Zuckermobilisierung durch das Adrenalin. Biochem. Zeitschr. Bd. 102, S. 304. 1920.
— Biochem. Zeitschr. Bd. 119, S. 108. 1921.
Levene and Meyer: On the action of leucocytes on glucose. Journ. of biol. chem. Vol. 11, p. 361. 1912. Vol. 12, p. 265.
Levy, Rowntree and Mariott: s. Wilson.
Lewmann, G.: s. J. Greenwald.
Lindberg: Über den Blutzuckerspiegel des Säuglings im Hunger. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 15. 1918.
Lindner und Moraczewski: Verhalten der Zucker-, Milchsäure- und Phosphorsäureausscheidung im Harne nach Adrenalin- und Phlorizininjektionen unter Berücksichtigung der Blutzuckerwerte. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 121, S. 431. 1917.

Löb, Jaques: The stimulating and inhibitory effexts of magnesium and calcium upon the rhytmical contractions of a Jellyfish (Polyorchis). Journ. of biol. chem. Vol. 1, p. 427. 1906.
— und Wasteneys: Die Beeinflussung der Entwicklung und Oxydationsvorgänge im Seeigelei durch Basen. Biochem. Zeitschr. Bd. 37, S. 410, 1911.
— — Further experiments on the relative effect of weak and strong bases on the rate of oxidations in the egg of the sea urchin. Journ. of Biol. chem. Vol. 21, p. 153. 1915.
Loewi, O.: Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluß auf den Stoffwechsel. Pathologie des Stoffwechsels von Noorden Bd. 2, S. 669ff.
— und Beselko: Über die Abhängigkeit experimentell diabetischer Störungen von der Kationenmischung. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 690.
Loewy, A.: s. Ehrmann.
— und Münzer: Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung I. Arch. f. Anat. u. Physiol. Bd. 81, S. 174. 1901.
Lorenz, H. E.: Zur Theorie der Ca-Wirkung bei spasmophilen Zuständen. Klin. Wochenschrift Bd. 1, S. 2043. 1922.
Lucibelli, Giuseppe: Le alterazioni istologiche dei centri bulbari per intossicatione acida sperimentale. Rif. med. Vol. 29, p. 1233. 1913. Zit. nach Kongreß-Zentralblatt Bd. 8, S. 597.
— Di alcune modificazioni del sangue nella intossicazione acida sperimentate. Gazz. internaz. med.-chirurg. Jahrg. 1913, p. 793. 1913.
Luckhardt, Arno B. and Philip J. Rosenbloom: The prevention and control of parathyroid tetany. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 19, p. 129. 1921.
Lynn Tschun-Nien: Über Buttersäurevergiftung und Buttersäurekoma. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, S. 228. 1922.
MacCallum, W. G.: Über die Erregbarkeit der Nerven bei Tetanie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25, S. 941. 1913.
MacCallum, Lintz, Vermilye, Legget and Boas: The effect of pyloric obstruction in relation to gastric tetany. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 31, p. 1. 1920.
— und C. Vögtlin: On the relation of the parathyroid to the calcium metabolism on the nature of tetany. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 19, p. 91. März 1908.
— — On the relation of tetanie to the parathyreoid glands and to calcium metabolism. Journ. of exp. med. Vol. 11, p. 118. 1909.
MacCann, G. F.: s. Meysenbug.
MacCann, W. S.: A study of the carbon dioxide-combining power of the blood plasma in experimental tetany. Journ. of biol. chem. Vol. 35, p. 553. 1918.
— A study of the carbon dioxide-combining power of the blood plasma in experimental tetany. Journ. of biol. chem. Vol. 35, H. 3, p. 553. 1918.
Macleod: Studies in experimental glycosuria. IV. The cause of the hyperglycaemia produced by asphyxia. Americ. journ. ot physiol. Vol. 23, p. 279. 1909.
Macleod, I. J. R., Lois Fraser and R. S. Lang: Observations on decerebrate cats. Americ. journ. ot physiol. Vol. 49, p. 126. 1918/19.
— and M. E. Fulk: Studies in experimental glycosuria. XI. Retention of dextrose by the liver and muscles and the influence of acids and alkalies on the dextrose concentration of the blood. Americ. journ. of physiol. Vol. 42, H. 2, p. 193. 1917. S. auch Journ. of exp. biol. a. med. Vol. 13, p. 169. 1916.
- and D. H. Hoover: Studies in experimental glycosuria. XII. Lactic icid production in the blood following the injection of alkaline solutions of dextrose or of alkaline solutions alone. Americ. journ. of physiol. Vol. 42, H. 3, p. 460.
— and Pearce: Studies in experimental glycosuria. VI. The distribution of glycogen over the liver under various conditions Post mortem glycogenolysis. Americ. journ. of physiol. Vol. 27, p. 341. 1910/11.
Magnus-Levy: Die Acetonkörper. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 1, S. 352. 1908.
Mansfeld, G.: Über das Wesen der chemischen Wärmeregulation. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 267. 1913.
— Beiträge zur Physiologie der Reizerzeugung. III. Skelettmuskel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 188, S. 247. 1921.

Mansfeld, G.: Über die Ursache des Herzschlages. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 23, S. 897. 1920.
Maresch, R.: Die Venenmuskulatur der menschlichen Nebennieren und ihre funktionelle Bedeutung. Wien. klin. Wochenschr. 1921. S. 44.
Marker: s. Kramer.
Marriot: s. Howland.
Marx, A.: Über die Wirkung des buttersauren Natriums auf den Organismus junger hungernder Hunde. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71, S. 165. 1910.
Masel, Josef: Zur Frage der Säurevergiftung beim Coma diabeticum. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79, H. 1/2, S. 1. 1913.
Masing, E.: Über Zuckermobilisierung in der überlebenden Leber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 431. 1912.
Mathews: s. Bunzel.
Mathews, A. P.: The spontaneous oxidation of the sugars. Journ. of biol. chem. Vol. 6, p. 3. 1909.
Mathison, G. C.: The influence of acids upon the reduction of arterial blood. Journ. of physiol. Vol. 43, p. 347. 1911.
— The action of asphyxia upon the spinal animal. Journ. of physiol. Vol. 41, Nr. 4. p. 416, 1910.
— The effects of asphyxia upon medullary centres. Part I. The vasomotor centre. Journ. of physiol. Vol. 42, Nr. 4, p. 283. 1911.
Mautner, H.: Die Wirkung der Schockgifte in ihrer Beziehung zur Klinik. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 15, S. 283. 1919.
— Physiologie des Wasserhaushalts. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien, 3. März 1923.
— Die Bedeutung der Venen und deren Sperrvorrichtungen für den Wasserhaushalt. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 7, S. 251. 1923 (Literatur!).
— und E. P. Pick: Über die durch Schockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 72. 1922.
— — Zur Analyse der Gefäßwirkung des Pituitrins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 306. 1923.
— und G. Cori: Der Einfluß der Lebergefäße auf den Wasserhaushalt und die hämoklasische Krise. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 523. 1922.
Mayer, Paul: Zur Methodik der quantitativen Bestimmung des Hefeglykogens und zur Frage der Alkaliwirkung auf die Glykogenbildung in der Hefe. Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 487. 1923.
Mc Lean, Murray and Henderson: The variable acidity of hemoglobin and the distribution of chlorides in the blood. Proc. of the soc. biol. a. med. Vol. 17, p. 190. 1920. Ref. Med. science Vol. 4, H. 1, p. 88. April 1920.
Means, Bock and Woodwell: Studies of the acid-base equilibrium in disease from the point of view of blood gases. Journ. f. exp. Med. Bd. 33, S. 201. 1921.
Meier, Klothilde: Veränderungen des Säure-Basengleichgewichtes des Blutes. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1908 u. 1961. 1922.
— und W. Krönig: Blutgasanalysen: IX. Narkose und kolloidale Ladung. Biochem. Zeitschr. Bd. 119, S. 1. 1921.
Meixner: Ber. z. ger. Med. 1911. S. 1.
Menten, M. L. and G. W. Crile: Studies on the hydrogen-ion concentration in blood under varions abnormal conditions. Americ. journ. of physiol. Vol. 38, p. 225. 1915.
v. Mering: Über die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1877. S. 379.
de Meyer, J.: Glycolyse, hyperglycémie, glycosurie et diabéte. Ann. de l'inst. Pasteur 22. Oct. 1908. Arch. intern. physiol. Vol. 8, p. 204. 1909.
von Meysenbug, and C. F. Mc Cann: The diffusible Calcium of the blood serum. II. Human Rickets and experimental dog tetany. Journ of biol. chem. Vol. 47, p. 541. 1921.
Meyer: s. Levene.
Michaelis, L.: Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes und der Gewebe. Dtsch. med. Wochenschr. H. 23, S. 1170. 1914.

Michaelis, L.: Die Wasserstoffionenkonzentration. 2. völlig umgearbeitete Auflage. Teil I. Die theoretischen Grundlagen. Monographien aus dem Gebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere. Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1922.
— und Heinr. Davidsohn: Die Abhängigkeit der Trypsinwirkung von der Wasserstoffionenkonzentration. Biochem. Zeitschr. Bd. 36, S. 280. 1911.
— — Die Wirkungen der Wasserstoffionen auf das Invertin. Biochem. Zeitschr. Bd. 35, S. 386. 1911.
— und H. Pechstein: Die Wirkungsbedingungen der Speicheldiastase. Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 77. 1914.
— und P. Rona: Biochem. Zeitschr. Bd. 35, S. 386. 1911.
Minkowski, O.: Über das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus. Ein Beitrag zur Lehre vom Coma diabeticum. Schmiedebergs Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 35.
— Über den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19, S. 209.
— Diabetes nach Pankreasaffektion. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 8.
— Störung des Pankreas als Krankheitsursache. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 1, S. 69. 1896.
— Diskussion mit Pflüger. S. Pflüger: „Das Glykogen". Bonn: Martin Hager 1905.
— Zur Kenntnis der Funktion des Pankreas beim Zuckerverbrauch. Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. Schmiedeberg-Festschr. 1908. S. 395.
Mohr: Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie Bd. 6, S. 1. 1904.
Moldawsky: Prakt. Wratch 1904. Zit. nach Jonnescu und Großmann.
Moore: s. Edie.
Moraczewsky: s. Lindner.
Morawitz: Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1911. Referat: Innere Sekretion S. 12.
Mørdre S. Kjelland: Bemerkungen zum Verhalten der Alkalireserve im Organismus bei einigen Fällen von Epilepsie. Norsk. magaz f. laegevidenskaben. Jahrg. 83, S. 603. 1922. Norweg. Kongr.-Zentralbl. Bd. 25, S. 537.
Morel, L.: Parathyreoides et Acidose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 70, p. 871. 1911.
— L'acidose parathyreoprive. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tom. 13, 1911. Zit. nach Biedl.
Morishima, K.: Über Harnsekretion und Glykosurie nach Vergiftung mit Protocurarin und Curarin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 28. 1899.
Morris, N.: Anoxämie and the increased electrical excitability of the neuromyone. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 111, p. 101. 1922.
Morris, W. H.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 1391. 1917 (12. Mai).
Müller, Fr.: Über Acetonglykosurie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 67. 1901.
Müller-Thurgau: Zit. nach Oppenheimer Fermente. Leipzig 1903. S. 20.
Münzer: s. Löwy.
Münzer, E.: Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Arch f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 76. 1893.
— und Pahna,: Über den Stoffwechsel des Menschen bei CO- und Nitrobenzolvergiftung. Heilkunde Bd. 15, S. 185. 1896.
Murlin, J. R., and L. F. Craver: Preliminary observations on the influence of sodium carbonate administered by duodenal tube, upon human diabetes. Journ. of biol. chem. Vol. 28, H. 1, p. 289. 1916.
— — W. L. Niles and W. Coleman: The influence of alkali upon the glycosuria hyperglycemia and carbon dioxide combining power in human diabetes. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 14, H. 1, p. 8. 1916.
— and B. Kramer: The influence of alkali on the Diabetes of partially depancreatized dogs. Scientific Proceedings. Journ. of biol. chem. Vol. 24, p. 25. 1916.
— — Pancreatic diabetes in the dog. Journ. of biol. chem. Vol. 27, H. 2, p. 481, 499, 517. 1916.
— and J. E. Sweet: Pancreatic diabetes in the dog. IV. The influence of pylorus exclusion and of gastrectomy upon the effects of pancreatectomy. Journ. of biol. chem. Vol. 28, H. 1. p. 261, 1916.

Murray, Henry A. jr.: The chemical pathology of pyloric occlusion in relation to tetany, a study of the chlorid, carbon dioxid and urea concentration in the blood. Arch. of surg. Vol. 7, p. 166. 1923.
— s. Hastings.
— s. Mc Clean.
Murschhauser: s. Schloßmann.
Nadsen: Ein Fall von infrapapillärer Duodenalstenose und Tetanie mit Gastroenterostomie. Ref. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 10, H. 2, S. 181. 1904.
Nagahashi, M.: s. Barcroft.
Nasse, O.: Fermentprozesse unter dem Einfluß von Gasen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 15, S. 471. 1877.
Naunyn, B.: Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Reichert und Duboissches Arch. 1868. S. 413.
Nellans, Charles T.: s. Underhill.
Neubauer, E.: Über die Wirkung antiglykosurischer Mittel und über Leberglykosurie. I. und II. Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 335. 1912.
— Über die Wirkung antiglykosurischer Mittel und über Leberglykosurie. III. Biochem. Zeitschr. Bd. 52, S. 118. 1913.
Neuberg und Czapski: Über den Einfluß einiger biologisch wichtiger Säuren auf die Vergärung des Traubenzuckers. Biochem. Zeitschr. Bd. 67, S. 51. 1914.
— und M. Ehrlich: Weiteres über die Beziehungen der Aldehyde zur alkoholischen Gärung. Biochem. Zeitschr. Bd. 101, S. 267. 1920.
Neukirch: s. Schade, s. Rona.
Nice, L. B., J. L. Rock and R. O. Courtright: The influence of adrenalin on respiration. Americ. journ. of physiol. Vol. 34, H. 3, p. 326. 1914.
Niles, W. L.: s. Murlin.
v. Noorden: v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. Bd. 1, S. 1025.
— Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 7. Auflage. Berlin: August Hirschwald 1917.
Nørvig: Recherches sur les anomelies de metabolisme dans les psychoses. L'epilepsie dite „épilepsie au sens propre". Cpt. rend. Tom. 85, p. 363, 616. Zit. nach Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 27, S. 160. 1922.
Nothmann, H.: Zur Frage des Kochsalzfiebers beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1, S. 73. 191C.
Nothmann, M.: s. E. Frank.
Nowak, J. und O. Porges: Deutscher Naturforscherkongreß. Wien 1913. 2. Teil. Innere Sekretion.
Odaira, Tsutomu: Changes in the oxygen combining power of the blood (acidosis) in experimental obstruction of intestines and the effect of some treatements on them. Zit. nach Kongreß-Zentralbl. Bd. 25, S. 162.
Oppenheimer: Die Fermente. Leipzig 1903. S. 20.
Orgler: Über die Beziehungen des Chemismus des Organismus zur Tetanie. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1008.
Osterhout, W. J. V.: The effect of alkali on permeability. Journ. of biol. chem. Vol. 19, p. 335. 1914.
Paassen, Pran: Die Bedeutung der Konzentration freier Calciumionen für die Entstehung spasmophiler Erscheinungen. Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. Vol. 65, p. 1162. 1921.
Palmer, W. and D. van Slyke: Studies of acidosis. IX. Relationship between alkali retention and Alkali reserve in normal and pathological individuals. Journ. of biol. chem. Vol. 32, p. 499. 1917.
Paton and Findlay: Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 10, S. 203. 1917.
Patterson and Starling: The carbohydrate metabolism of the isolated heart lung preparation. Journ. of physiol. Vol. 14, p. 47 u. 137. 1913.
Pavy: Der Diabetes mellitus 1877. Zitiert nach Naunyn: Diabetes mellitus. Wien 1898.
Pavy, F. W. and H. W. Bywaters: On the governing influence of environment of enzymatic action. Journ. of physiol. Vol. 41, p. 168. 1911.
— and Godden: Inhibition of post mortem production of sugar in the liver, and of certain forms of glycosuria, by the intravenous injection of dilute solution of sodium carbonate. Journ. of physiol. Vol. 43, Proc. of the physiol. soc. p. 7. 1911/12.

Pearce: s. Macleod.
Pechstein: s. L. Michaelis.
Pembrey: s. Beddard.
Pembrey, M. S.: s. Kennaway.
Peters, John P. jr., and H. Racole Geyelin: relation of adrenalin hyperglykemia to decreased alcali reserve of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 31, p. 471—481.
Plesch: Hämodynamische Studien. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 6, S. 380. 1909.
Pollak, L.: Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation. Ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes mellitus. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 23.
Popper: s. Freund.
Porges, O.: s. J. Nowak.
— s. Kauders.
— s. Essen.
— Über Hyperglykämie bei Morbus Addisonii sowie bei nebennierenlosen Hunden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69. 1909.
— Über die Autointoxikation mit Säuren in der menschlichen Pathologie. Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 1147.
— Über die Beziehungen der CO_2-Spannung des Blutes zur Lungenventilation nach Versuchen von A. L. Sample mitgeteilt. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, H. 3/4, S. 182. 1913.
— Gesellschaft der Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 236, 467 u. 630.
— und D. Adlersberg: Bemerkungen zu der Mitteilung von H. Curschmann. Über neurotische Atmungstetanie". Klin. Wochenschr. 1922. S. 2139.
— und Adlersberg: Über neurotische Atmungstetanie und über die Behandlung der Tetanie mit Ammonphosphat. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1200.
— — Tetanie und Alkalosis. Klin. Wochenschr. Jg. 2, S. 2024.
— Bemerkungen zu K. A. Hasselbalch: Die reduzierte und regulierte Wasserstoffzahl des Blutes. Biochem. Zeitschr. Bd. 77, S. 241. 1916.
— und A. Leimdorfer: Beiträge zur Carcinomforschung. Aus der I. medizinischen Klinik in Wien Bd. 3, S. 141. 1910.
— — Wien. med. Wochenschr. 1911. S. 786.
— — und E. Markovici: Über die Regulation der Atmung in pathologischen Zuständen. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 40.
— — — Über die CO_2-Spannung des Blutes in pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73, S. 389. 1910.
— — — Wien. med. Wochenschr. 1911. S. 73.
— — — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73. 1911.
— — — III. Mitteilung. Über die CO_2-Spannung bei Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77, H. 5, S. 446. 1913.
— — — Über die CO_2-Spannung des Blutes in pathologischen Zuständen. II. Mitteilung. Über die CO_2-Spannung des Blutes in der kardialen und pulmonalen Dyspnoe. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 77, H. 5 u. 6, S. 446.
— — — Über die Regulation der Atmung in pathologischen Zuständen. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 23, Nr. 40, S. 1406. 1910.
— und J. Novak: Über die Ursache der Acetonurie bei Schwangeren. Berl. klin. Wochenschrift 1911. H. 39, S. 1757.
Poulton, E. P.: s. Kennaway.
— Diskussion on acidosis in disease. Brit. med. journ. 1920. Nr. 3107, p. 69.
— Observations on CO_2 in alveolar air of diabetics in relation to onset of coma, with demonstration of Fredericias method of measuring it clinically. Proc. of the roy. soc. of med. London Vol. 7, Nr. 7, med. sect. p. 171. 1914.
Puch, R.: Alkalinity of the blood in mental diseases. Vol. 7, p. 725. 1903. Journ. of mental science Vol. 49, p. 71. 1903.
— On certain blood changes in idiopathie epilepsie. Brain Vol. 25, IV, p. 501. Jahresber. Vol. 6, p. 759. 1902.
Reemelin, E. B., and Raphael Isaacs: A study of the condicions involved in the accumulation of dissolved substances in the blood. — The relation of acidity to the

retention of sugar and of urea by the colloids of the blood and the kidney. Americ. joun. of physiol. Vol. 42, p. 163. 1916/17.
Reimann, S. P. and G. H. Bloom: The decreased plasma bicarbonate during anesthesia and its cause. Journ. of biol. chem. Vol. 36, p. 211. 1918.
— and F. L. Hartmann: Effect of anesthesia and operation on certain metabolites. Americ. journ. of physiol. 1919—20. p. 82.
Rietschel: Diskussionsrede. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 7, S. 100. 1908.
Ringer, A. J.: Studies on diabetes. I. Theory of diabetes with especial consideration of the mechanism of antiketogenesis and acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 17, p. 107. 1914.
— Über Ptyalinwirkung. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 82, S. 484. 1912.
Roaf: s. Moore.
Rohonyi, H.: Das Problem der Acidose und eine neue Prüfung auf dieselbe in kleinen Blutmengen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 1465. 1920.
Rolly, Fr.: Experimentelle Untersuchungen über den Grad der Blutalkalescenz bei Gesunden und Kranken. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1913. Nr. 47/48, S. 617.
— Über die Reaktion des Blutserums bei normalen und pathologischen Zuständen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 68, H. 6, S. 1201. 1912.
Rona, P.: s. L. Michaelis.
— und Arnheim: Beiträge zur Frage der Glykolyse. III. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 35. 1913.
— und Döblin: Beiträge zur Frage der Glykolyse. II. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, S. 489. 1911.
— und P. Neukirch: Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darmes. III. Arch. f. d. ges. Physiol. 1912. S. 148 u. 273.
— und Takahashi, D.: Über das Verhalten des Calciums im Serum und über den Gehalt der Blutkörperchen an Calcium. Biochem. Zeitschr. Bd. 31, S. 336. 1911.
— und Wilenko: Beobachtungen über den Zuckerverbrauch des überlebenden Herzens. Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 173. 1914.
— — Beitrag zur Frage der Glykolyse. IV. Biochem. Zeitschr. Bd. 62, S. 1. 1914.
Rubino und Varela: Beiträge zur Glykolyse. Der Einfluß der $H^{\cdot}$, $Ca^{\cdot\cdot}$ und $Hg^{\cdot\cdot}$. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 484. 1923.
Ruschhaupt: Über Acetonglucosurie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 127. 1900.
Saito und Katsuyama: Beiträge zur Kenntnis der Milchsäurebildung im tierischen Organismus bei O_2-Mangel. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 32, S. 214. 1901.
Sammartino, U.: Zur Frage der Milchsäurebildung nach Zuckerstich. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 215. 1922.
Satta: v. Noorden, Sammlung klinischer Abhandlungen 1903. H. 3/4.
Schade, H.: H+-Ionenmessungen am Lebenden, gemeinsam mit Neukirch und Halpert. Verbandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 33. Kongreß. 1921. S. 383—386.
Scheer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 97. 1922.
— Vortrag auf der Tagung südwestdeutscher Kinderärzte in Frankfurt a. M. am 11. Dez. 1921. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 241. 1922.
Schierbeck: Über den Einfluß der Kohlensäure auf die diastatischen und peptonbildenden Fermente im tierischen Organismus (Lit.). Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 3, S. 344. 1892.
Schlesinger, W.: s. O. Gerhardt.
Schloßmann und Murschhauser: Der Stoffwechsel des Säuglings im Hunger. Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 483. 1914.
Schubert, E.: s. Elias.
Schwenker, G.: Arch. f. Physiol. Bd. 157, S. 390. 1914.
Scott, R. W.: The significance of undissociated carbon dioxide in respiration. Americ. journ. of physiol. Vol. 47, p. 43. 1918/19.
Segale, M.: Reaction actuelle du serum di sang chez les individues parathyreoidectomises. Arch. ital. di biol. Vol. 60, p. 191.
— Sulla modificabilita delle abnormi constanti energetiche in biologie. (Pressione osmotica e reazione attule del sangue.) R. Acc. Lincei Vol. 22, H. 1, p. 257. 1913. Zit. nach Biochem. Zentralbl.
Shaw, B. H.: The significance of acidosis in certain nervous disorders. Journ. of ment. science Vol. 66, Nr. 274, p. 244. 1920.

Shaw, B. H., The significance of acidosis in certain nervous disorders. Brit. med. journ. 1920. Nr. 3099, p. 695.
Short, J. J.: The formation of aceton bodies following ether anesthesia and their relation to the plasma bicarbonate. Journ. of biol. chem. Vol. 41, p. 503.
van Slyke, D. D.: s. Palmer.
— H. Austin and G. E. Cullen: The effect of ether anesthesia on the acid-base balance of the blood. Journ. of biol. chem. Vol. 53, p. 277. 1922.
— and G. E. Cullen: Studies of acidosis. I. The bicarbonate concentration of the blood plasma; its significance, and its determination as a measure of acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 289. 1917.
— — and E. Stillman: Changes in blood alkalinity during digestion. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York Vol. 12, H. 7, p. 165. 1915. Zit. nach Biochem. Zentralbl.
Somogyi, R.: Wirkung von Säuren auf die Hefegärung. Biochem. Zeitschr. Bd. 120, S. 100. 1921.
Spiegel: s. Elias.
Spiro, C.: Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung bei Hund und Kaninchen. Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. Bd. 1, S. 269. 1901.
— Phosphatwirkung und Narkose. Klin. Wochenschr. 2. Jahrg., S. 2039. 1923.
— Ionengleichgewicht und Transmineralisation. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, H. 1/6, S. 609. 1923.
— Zur Aciditätsverteilung in der Zelle. Klin. Wochenschr. 1, S. 1199. 1922.
Starkenstein: Der Mechanismus der Adrenalinwirkung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 10, S. 78.
Staub, H.: Bahnung im intermediären Zuckerstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. Bd. 118, S. 93. 1921.
— Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. I. Mitt. Bd. 91, S. 44. 1921; II. Mitt. Bd. 93, S. 89. 1922 u. III. Mitt. Bd. 93, S. 123. 1922.
— Günther und R. Fröhlich: Veränderungen im Ionengehalt des Blutes unter Insulin. Klin. Wochenschr. 2. Jahrg., S. 2337.
Starling: s. Patterson.
Sörensen: Enzymstudien. II. Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 131. 1909.
Spriggs: s. Beddard.
Stillmann, E.: s. van Slyke.
Straub, H.: Der Partialdruck der Kohlensäure in der Alveolarluft bei diabetischer Acidose. Sitzungsber. d. med.-naturwissenschaftl. Vereines Tübingen 13. Februar 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 17, S. 930.
— Acidosebestimmungen bei Diabetes mellitus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 223. 1913.
Tatum, A. L.: Epinephrine hyperglycemia. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 17, p. 395. 1921.
Thaler, H.: s. Adler. Experimentelle und klinische Studien zur Graviditätstetanie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 62, S. 194. 1908.
Thörner, Walter: Elektrophysiologische Untersuchungen am alterierten Nerven. I. Die überlegene Erregungswirkung usw. während der Erstickung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 197, S. 159. 1922.
— II. Sauerstoffentziehung und physiologischer Elektrotonus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 197, S. 187. 1922.
Thurlow, M.: s. Wilson.
Tileston: Vorgetragen in der Americ. soc. for klinical investigation. Zit. nach Palmer und van Slyke.
Tisdall, F. F.: The influence of the sodium ion in the production of tetany. Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 35. 1922.
Tönissen, E.: Über die Beziehungen des Blutzuckers zur Blutacidität und ihre Bedeutung für die diabetische Hyperglykämie. Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1921. S. 270.
Togawa Tokuji: Studies in the metabolic changes in experimental tetany. Journ. lab. clin. med. Vol. 5, p. 299. 1920.

Tolone: Über Blutalkalescenz bei Epileptikern. Il Manicomio Vol. 23. 1907. Zit. nach Handb. f. Neurol. Bd. 4. Epilepsie von F. Hartmann und H. di Gaspero.
Tschun: s. Lynn.
Umber, F.: Über Coma diabeticum bei Schwangeren. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 46, Nr. 28, S. 761. 1920.
Underhill, Frank P.: s. Henderson.
— III. The influence of alkali upon the creatinuria of phlorhizin glycosuria. IV. The relationship of creatinuria to carbohydrate metabolisme and acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 27, p. 1. 1916.
— Studies of Carbohydrat metabolism. XII. The influence of sodium carbonate upon blood sugar content and upon epinephrin hyperglycemia and glycosuria. Journ. of biol. chem. Vol. 25, p. 463. 1916.
— Studies in creatine metabolisme. I. Possible interrelations between acidosis and creatine elimination. II. The influence of alkali upon the creatin elimination during inanition. Journ. of Biol. chem. Vol. 27, H. 1, p. 127ff. 1916.
— The control of acidosis and its relation to impaired sugar metabolism in human diabetes. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 13, p. 111. 1916.
— Certain aspects of experimental diabetes. Journ. of biol. chem. Vol. 1, p. 113. 1905.
— Studies in carbohydrate mentabolism. XI. The rôle of calcium in the regulation of blood sugar content. Journ. of biol. chem. Vol. 25, p. 447. 1916.
— XII. The influence of sodium carbonate upon blood sugar content and upon epinephrin hyperglycemia and glycosuria. Journ. of biol. chem. Vol. 25, p. 463. 1916.
— Studies of Carbohydrat metabolism. X. Journ. of biol. chem.
— XI. The rôle of calcium in the regulation of blood sugar content. Journ. of biol. chem. Vol. 25, p. 447. 1916.
— and E. J. Baumann: Studies in creatine metabolism. IV. The relationship of creatinuria to carbohydrate metabolism and acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 27, p. 151. 1916.
— and N. R. Blatherwick: Studies in carbohydrate metabolism. VI. The influence of thyreoparathyroidectomy of the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver. Journ. of biol. chem. Vol. 18, p. 87. 1914.
— and Michael Ringer: Studies on the physiological ol some protein derivatives. IX. Alkalireserve and experimental shock. Journ. of biol. chem. Vol. 48, p. 533. 1921.
— and L. Jean Bogert: Alterations in the output of certain urinary constituents as determined by changes in the charakter of the diet. Journ. of biol. chem. Vol. 27, H. 1, p. 161. 1916.
— and Mc Danell Louise: XVII. Further experiments upon the influence of the intravenous injection of sodium carbonate upon epinephric hyperglycemia and glycosuria. Journ. of biol. chem. Vol. 29.
— — Studies on carbohydrate metabolism. XIV. The influence of alkaliadministration upon blood sugar content in relation to the acid-base-producing properties of the diet. XV. The influence of acid forming and base-forming diets upon blood sugar content. XVI. The relation of epinephric glycosuria to dosage and to the character of the diet. Journ. of biol. chem. Vol. 29, p. 227ff.
— — Studies on carbohydrate metabolism. XVIII. The relation of the diet to the glykogen content of the liver. XIX. The influence of the intravenous injection of sodium carbonate upon the hyperglycemia and glycosuria following the subcutaneous administration of glucose.
— and J. S. Kleiner: The influence of hydrazine upon intermediary metabolism in the dog. Journ. of biol. chem. Vol. 4, p. 165. 1908.
— and Charles T. Nellans: The influence of thyroparathyroidectomy upon blood sugar content and alkali reserve. Journ. of biol. chem. Vol. 48, p. 557. 1921.
— and Saiki: The influence of complete thyroidectomie and thyroid feeding upon certain phases of intermediary metabolism. Journ. of biol. chem. Vol. 5, p. 225. 1908.
Vernon: The production of prolonged apnoea in Man. Proc. of the physiol. soc. Journ. of. physiol. Vol. 38, p. 19. 1909.
Vögtlin, C.: Surg., gyneool. a. obstetr. Vol. 25, p. 244. 1917.
Vollmar, H.: s. György.

Wagner, R.: Demonstration in der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien. Sitzung 9. Mai 1923.
Walter, Fr.: Über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7, S. 148. 1877.
Warburg, O.: Über die Oxydationen in lebenden Zellen nach Versuchen am Seeigelei. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 66, S. 305. 1910. Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 414. 1910.
Wasteneys: s. Loeb.
Watanabe, C. K.: The influence of guanidin upon urinary ammonia and acid secretion. The relation between the tetanoid symptoms of guanidin administration and the condition of acidosis. Journ. of biol. chem. Vol. 34, p. 51 u. 65. 1918.
Weber, J.: Ergebn. d. Physiol. über Hungerstoffwechsel Bd. 1, H. 1, S. 702.
Weiß, St.: s. Elias.
Weißbart: s. Elias.
Wernstedt, Wilh.: Über die Ursache der krampferregenden Wirkung der Kuhmilchmolke auf spasmophile Kinder. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 18, H. 6, S. 353; Bd. 19, H. 1/2, S. 71.
Wilbur: Acidosis. Experimental evidence that its nervous symptoms are not wholly due to lack of alkali. Journ. of the Americ. med. assoc. 22. Okt. 1904. S. 1228.
Wilenko: s. Rona.
Wilenko, G. G.: Über die Ursachen des Adrenalindiabetes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie Bd. 71, S. 261. 1917.
Wilkins, W. D.: Diskussion on acidosis in disease. Brit. med. journ. 1920. Nr. 3107, S. 69.
Wilson, D. W. T. Stearns and Janney: The excretion of acid and ammonia after parathyroidectomy. Journ. of biol. chem. 1916.
— — and M. Thurlow: The acid base equilibrium in the blood after parathyroidectomie. Journ. of biol. chem. Vol. 23, p. 89. 1916.
— — and Janney: Journ. of biol. chem. Vol. 21, p. 169. 1915; Vol. 23, p. 89.
Winterstein, H.: Die automatische Tätigkeit des Atemzentrums. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 138, S. 159. 1911.
— Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 138, S. 167. 1911.
Wohlgemuth, J.: Untersuchungen über die Diastasen. Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 29, 1908.
Yamakami, K.: The hyperglycemia-provoking ability of asphyxiae blood. Americ. journ. of physiol. Vol. 50, p. 177. 1919.
Ylppö, A.: Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsacidose in ihren Beziehungen zueinander. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 268. 1916.
Zillessen, Hermann: Über die Bildung von Milchsäure und Glykose in den Organen bei gestörter Zirkulation und bei der Blausäurevergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15, S. 387.
Zuntz: Über die Benutzung curarisierter Tiere zu Stoffwechseluntersuchungen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1884. S. 380.
— Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Atmung. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897. S. 379.
Zybell, F.: Die Einwirkung alimentärer und pharmakodynamischer Faktoren auf den Verlauf der Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 78, Ergänzungsband S. 29. Vgl. auch Vortrag auf der 83. Naturforscherversammlung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 74, S. 558.

Einleitung.

Die Bedeutung des Säurebasenhaushaltes für die verschiedenen Kapitel der Physiologie und Pathologie ist im letzten Dezennium von zahlreichen Forschern studiert worden. Eine große Menge von Einzeltatsachen, die durchaus nicht immer in Einklang stehen, wurde beschrieben. Es hatten sich nämlich im Laufe dieser 10 Jahre nicht bloß die auf diesem Gebiet anzuwendenden Untersuchungsmethoden vervollkommnet, sondern vor allem die theoretischen

Grundlagen für die Betrachtung solcher Fragen so weitgehend geändert, daß die in der Literatur niedergelegten Resultate zum Teil heute eine ganz andere Deutung erfahren müßen, als sie ihnen seinerzeit zugemessen wurde. Eine Revision und Zusammenfassung des vorliegenden Materials erscheint daher erwünscht. Dieses ist im folgenden vorderhand für zwei Kapitel versucht worden[1]).

I. Beziehungen des Säurebasenhaushaltes und seiner Störungen zum Kohlenhydratstoffwechsel.

Einleitung.

Begriffsbestimmungen und Bezeichnungen für die einzelnen Arten der Störungen im Säurebasenhaushalt.

Im Laufe der Jahre ist durch die Verschiebung unserer Anschauungen auf diesem Gebiet eine Verwirrung in den Bezeichnungen für die verschiedenen Störungen im Säurebasenhaushalt eingetreten, indem althergebrachte Ausdrücke ohne Rücksicht auf ihre ursprüngliche Bedeutung für verschiedene neu umgrenzte Begriffe in gleicher Weise verwendet wurden. Es wurde früher zwischen Veränderungen der Blutreaktion und Veränderungen der Alkalireserve nicht streng genug unterschieden. Die Blutreaktion ist jedoch nicht allein von der Höhe der Alkalireserve abhängig, sondern auch von der Höhe der Kohlensäurespannung, die die Blutreaktion im entgegengesetzten Sinn beeinflußt. Daher gibt es Veränderungen in der Alkalireserve, bei denen durch entsprechende Veränderungen der Kohlensäurespannung die Blutreaktion gleich bleibt.

Der Zustand des Blutes vom Standpunkt des Säurebasengleichgewichtes ist also bestimmt durch die Alkalireserve und die Höhe der Kohlensäurespannung. Damit ist bereits die Reaktion, die ja übrigens meistens gleich bleibt (s. später), eindeutig bestimmt. Zur Charakterisierung jedes Zustandes müssen daher zweierlei Angaben gemacht werden. Man pflegt aus praktischen Gründen dazu die Werte der Alkalireserve und der Reaktion zu verwenden. Es wird also der Zustand des Blutes bei jeder Störung des Säurebasenhaushaltes näher gekennzeichnet: 1. durch Angabe der Höhe der Alkalireserve (als eukapnisch, hyperkapnisch und hypokapnisch), 2. durch Angabe der Reaktion (als Zustände mit normaler, erhöhter und herabgesetzter Wasserstoffzahl). Andere Ausdrücke siehe in der Tabelle I. Durch die Kombination dieser Veränderungen ergeben sich die in der Tabelle angeführten acht denkbaren Störungen im Säurebasenhaushalt. Wie aus der Tabelle auch ersichtlich ist, werden die Ausdrücke Acidose und Alkalose von verschiedenen Autoren für ganz verschiedene Begriffe verwendet, indem beispielsweise das Wort Acidose im Sinne Naunyns für den Begriff Hypokapnie verwendet werden sollte, während viele neue Autoren darunter Zustände mit erhöhter H-Ionenkonzentration verstehen. Zwei, wie wir heute wissen, prinzipiell verschiedene Begriffe, die aber in früheren Zeiten noch nicht auseinandergehalten wurden. Es könnte daher vorkommen, daß derselbe Zustand von dem einen Autor als Acidose, von dem anderen als Alkalose bezeichnet wird (s. in der Tabelle Nr. 6 und 9). Es erscheint uns darum besser,

[1]) Die Insulin-Literatur konnte erst während der Korrektur in geringem Ausmaß berücksichtigt werden.

in folgendem die Ausdrücke Alkalose und Acidose nach Tunlichkeit zu vermeiden.

Tabelle I.
Störungen im Säurebasenhaushalt.

Nr.	Alkalireserve		CO_2-Spannung	Dadurch bedingte H-Ionenkonzentration	Bezeichnung	Beispiele
1	normal	Eukapnie	normal	normal	Normacidämie = Euhydrie	—
2	,,		erhöht	erhöht	Acidämie (Acidose *) = Hyperhydrie	zu Beginn der Einatmung einer CO_2-reichen Atmosphäre
3	,,		herabgesetzt	herabgesetzt	Alkalämie = Hypohydrie auch Alkalose *)	zu Beginn einer künstlichen Überventilation
4	erhöht	Hyperkapnie (Alkalose *)	normal oder herabgesetzt oder nicht entsprechend erhöht	herabgesetzt	Alkalämie = Hypohydrie (Alkalose *)	während einer Sodainfusion
5	,,		entsprechend erhöht	normal	Normacidämie = Euhydrie	eine bestimmte Spanne Zeit nach einer Sodainfusion. Zustände mit dauernder Kohlensäureüberladung (Emphysem)
6	,,		mehr als entsprechend erhöht	erhöht	Acidämie = Hyperhydrie (auch Acidose)	im weiteren Verlauf einer CO_2-Inhalation
7	herabgesetzt	Hypokapnie (Acidose *)	normal oder erhöht oder nicht entsprechend herabgesetzt	erhöht	Acidämie = Hyperhydrie (auch Acidose *)	zu Beginn einer Säureinfusion
8	,,		entsprechend herabgesetzt	normal	Normacidämie = Euhydrie	eine bestimmte Spanne Zeit nach einer Säureinfusion. Zustände mir dauernd herabgesetzter Kohlensäurespannung. Überventilation, Höhenklima, Acetonämie
9	,,		mehr als entsprechend herabgesetzt	herabgesetzt	Alkalämie = Hypohydrie (Alkalose)	im weiteren Verlauf einer energischen Überventilation

Wenn nun im vorausgegangenen und im folgenden von **Säure- oder Alkaliwirkung** die Rede ist, so ist es notwendig, sich darüber möglichst klar zu werden,

*) Vgl. das auf S. 212 gesagte.

auf welche Weise denn Säure oder Alkali überhaupt zur Wirkung gelangt. Das Nächstliegende wäre die Annahme einer Veränderung der H- oder OH-Ionen-Konzentration am Orte der Wirkung. Diese wird aber nur in Ausnahmsfällen zutreffen, da wir ja wissen, daß die Reaktion im Organismus durch sehr präzis funktionierende Regulationsvorgäng (Atmung, Nierenfunktion, Ionenverschiebung zwischen Zelle und Flüssigkeit, Beistellung von NH_3 und bis zu einem gewissen Ausmaß schon durch die Puffereigenschaften der organischen Flüssigkeiten) energisch festgehalten wird[1]). Daher findet man, von ganz vorübergehenden Zuständen abgesehen, auch in pathologischen Zuständen kaum eine merkliche Veränderung der aktuellen Reaktion, außer bei Zuständen, bei denen der Regulationsmechanismus bereits schwer geschädigt ist, wie bei Narkose oder in der Agone. Kurzdauernde Veränderungen sind natürlich möglich bei plötzlicher Überschwemmung des Organismus durch intravenöse Injektion von Säure bzw. Alkali oder bei plötzlichen Veränderungen in der Atmung. Der Eintritt lokaler Reaktionsänderungen ist durchaus mit dem Leben des Individuums vereinbar. Solche lokale Reaktionsveränderungen sind bisher nur vereinzelt nachgewiesen, z. B. in Entzündungsherden, in überarbeiteten Muskeln oder als Folge lokaler Zirkulationsstörungen (in der Leber nach Adrenalininjektion [Gottschalk und Pohle]).

In der Mehrzahl der Fälle wäre aber die Annahme einer wirklichen Reaktionsverschiebung nicht berechtigt; trotzdem aber läßt sich eine Wirkung der eingeführten Säure oder Base, ganz abgesehen von der Natur des eingeführten Anions oder Kations, auf den Organismus oder einzelne seiner Funktionen — speziell im Kohlenhydratstoffwechsel — nachweisen. In diesem Falle müssen wir annehmen, daß das wirksame Agens nicht die Veränderung der H^+ selbst ist, sondern eine Veränderung anderer Art, eventuell ein durch die notwendig gewordene Regulation bedingter Faktor.

A. Normaler Kohlenhydratstoffwechsel.

1. Erfahrungen am Tier. Die ersten Beobachtungen über die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Störungen im Säurebasenhaushalt betrafen, wenn man die Vitroversuche (z. B. später Mathews) übergeht, das Auftreten von Glykosurien bei oraler und intravenöser Einverleibung von Mineralsäuren (Naunyn, Frerichs, Pavy, Kültz) und von organischen Säuren (Goltz, Kültz); sie stammen aus dem 7. bis 9. Dezennium des vorigen Jahrhunderts. Naunyn und viel später Loewi betonen die Unregelmäßigkeit dieser Erscheinung. Ungefähr zur gleichen Zeit beobachtete Paul Ehrlich eine andere, erst 25 Jahre später von ihm publizierte, hierher gehörige Erscheinung. Er konnte nämlich an Fröschen, die er in saure Zuckerlösung gelegt hatte, einen Glykogenabbau, an Fröschen, die er unter alkalischer Zuckerlösung hielt, einen Glykogenaufbau feststellen.

Später wurde von der Hoppe-Seylerschen Schule das Auftreten von Säuren unter pathologischen Bedingungen im Zusammenhang mit Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel beschrieben. Araki hat gezeigt, daß bei CO-Amylnitritvergiftung oder Sauerstoffmangel Glykogenschwund in der Leber gleichzeitig mit Hyperglykämie, Glykosurie und „Acidosis" auftritt.

[1]) Literatur im kurzen Referat von Kl. Meier-Gollwitzer: Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1908.

Von der Hoppe-Seylerschen Schule waren auch bei vielen zur Glykosurie führenden Giften ebenso wie bei der Abkühlungs- oder Aderlaßhyperglykämie die gewissen, sonst bei Sauerstoffmangel beobachteten Erscheinungen, vor allem das Auftreten von Milchsäure im Blut oder Harn nachgewiesen worden (Araki, Zillessen, Saito und Katsuyamo, Morishima, Irisawa, Hoppe-Seyler, Münzer und Palma, Mering, Minkowski u. a., Literatur bei O. Loewi). Später gelang es ferner Ruschhaupt, durch Acetonvergiftung eine mit Erstickungserscheinungen einhergehende Glykosurie zu erzeugen. Nach den Untersuchungen von F. Müller aber wurde vor allem die durch Acetonnarkose hervorgerufene Dyspnoe und auch in geringem Maße die damit verbundene Abkühlung als Ursache für die Traubenzucker- und Glykuronsäureausscheidung angesehen. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Säuren und der Hyperglykämie wurde damals nicht angenommen. Erst v. Noorden hält in seinem Buche „Die Zuckerkrankheit“ 1907 eine ursächliche Beziehung zwischen Säurebildung und Glykogenmobilisierung für möglich. Er schreibt: „Die Regulierung erfolgt durch ein chemisches Signal, das das Blut selbst der Leber übermittelt (Milchsäuregehalt?).“ Später nimmt Morawitz geradezu an, daß die durch Muskelarbeit entstehende Milchsäure zur Glykogenmobilisierung führt. Er findet ferner in Gemeinschaft mit Zahn an Tieren, die er unter Sauerstoffmangel setzt, genau so wie früher die Hoppe-Seylersche Schule den Blutzucker erhöht und sieht darin ebenfalls die Wirkung intermediär entstandener Säuren. Freilich schien die von Morawitz versuchte Hypothese durch die Untersuchungen von Starkenstein hinfällig zu werden, der die asphyktische Hyperglykämie nach doppelseitiger Splanchnotomie nicht mehr auftreten sah und daher ihre Ursache in einer zentralen Reizung des Nervus splanchnicus erblickt.

Einer genauen Untersuchung wurden diese Verhältnisse ungefähr gleichzeitig mit Morawitz durch Elias unterzogen. An Kaninchen, denen nach der Walterschen Versuchsanordnung Salzsäure einverleibt worden war, konnte eine Abnahme der Glykogenbestände in der Leber und eine bedeutende Hyperglykämie und Glykosurie nachgewiesen werden, Befunde, die von Underhill und Murlin, E. Lesser bestätigt wurden.

Auch die Wirkung der Alkalidarreichung auf den Kohlenhydratstoffwechsel des normalen Individuums wurde wiederholt untersucht. So konnte Underhill durch 80—100 ccm 0,4% Sodalösung am Kaninchen für 1 bis $1^1/_2$ Stunden eine Hypoglykämie erzielen und den Versuch beliebig oft wiederholen. Über die Versuche von Macleod siehe später.

Um den Angriffspunkt dieser Verschiebungen im Säurebasenhaushalt festzustellen, wurde die Wirkung der Salzsäuredarreichung an durch Strychningaben glykogenfrei gemachten Kaninchen studiert. Hierbei war weder Hyperglykämie noch Glykosurie zu erzielen, ein Beweis dafür, daß diese sonst nach Säurezufuhr eintretenden Erscheinungen auf die Entleerung der Glykogendepots zurückzuführen sind (Elias). Auch die blutzuckersenkende Wirkung von Sodainjektionen hat einen Angriffspunkt in der Leber, wie Macleod durch den Vergleich der Blutzuckerwerte in der Vena cava und Vena portae nachweisen konnte. Injektion stark alkalischer Zuckerlösungen (5—20 g Soda auf 120 ccm Flüssigkeit) führten zu einer deutlichen Verschiebung der Reaktion gegen die alkalische Seite im Portalblut, zu einer geringeren im Cavablut; der

Blutzucker in der Cava war aber um ein Bedeutendes niedriger als in der Vena portae. Bei der etwas alkalischeren Reaktion des Blutes mußte also der in die Leber einströmende Zucker dort in bedeutend höherem Ausmaß als Glykogen zurückgehalten worden sein als bei normaler Blutreaktion.

Eine Mitwirkung der Nebenniere bei der Entstehung des Säurediabetes schien durch das Gelingen der Versuche bei Vermeidung jeder Dyspnoe (kleinere Säuregaben) in Chloralhydratnarkose, die bekanntlich die Nebennierenglykosurie hemmt und nach Splanchnotomie, ferner durch das Intaktbleiben der Nebennierenstruktur ausgeschlossen. Weder die Serumeiweißkörper (s. die späteren Arbeiten von Reemelin und Isaacs), noch das Adrenalin konnte an dieser Säurewirkung einen Anteil haben, da an der isolierten Schildkrötenleber sich saure Zuckerlösungen als glykogenmobilisierend erwiesen (Elias) [1]. E. Lesser, der der Frage der Glykogenmobilisierung durch Säure an isolierten Kaltblüterlebern weiter nachgegangen ist, konnte die genannten Versuche, die er wegen der zu hohen H-Ionenkonzentration beanstandet, bei viel niedrigerer und feiner abgestufter Dosierung bestätigen und feststellen, daß bereits eine H-Ionenkonzentration von $1{,}2 \times 10^{-7}$ in der Durchspülungsflüssigkeit ein Steigen des Gesamtzuckers um 35% hervorruft.

Der Angriffspunkt der Säurewirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel mußte demnach unmittelbar in der Leberzelle gesucht werden. Nur beim Hund, bei dem ähnliche Versuche angestellt wurden, scheint nach Verabreichung geringerer Säuremengen eine Glykosurie auch bei herabgesetzten Blutzuckerwerten mit verstärkter Diurese zustande zu kommen, was für einen zweiten Angriffspunkt in der Nierenzelle spricht (Elias) [2].

Allem Anschein nach ist das Glykogen nicht aus jeder Zelle so leicht durch Säure zu mobilisieren wie aus der Leberzelle. Innerhalb der Muskelzelle z. B. erweist es sich als recht säurefest, wenigstens konnte man das strömende arterielle Blut eines Beines auf einen Milchsäuregehalt bringen, wie er im Leben wohl kaum höher vorzustellen ist, die Säurekapazität des Blutes erwies sich bei titrimetrischer Bestimmung als stark herabgesetzt, aber im Glykogengehalt ließ sich zwischen dem „gesäuerten" und dem normal durchspülten Bein ein Unterschied nicht nachweisen (Elias und Schubert).

---

[1]) Diese von allen Seiten bestätigte Regel, daß eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichts gegen die saure Seite zu zu einer Hyperglykämie führt, wird dem Anschein nach durch ein Faktum durchbrochen. Saure Phosphatlösungen (NaH_2PO_4) wirken bei Menschen, beim Hund und in kleinen Dosen auch beim Kaninchen nicht zuckertreibend, sondern blutzuckersenkend (Elias und Weiß, Elias, Popesku und Radoslaw). Hier scheint eben die exquisit blutzuckersenkende Wirkung des Phosphorsäureions so vorzuwiegen, daß der schwach saure Charakter der Mononatriumphosphatlösung dabei gar nicht in Betracht kommt.

Warum in höheren Dosen beim Kaninchen das alkalische Na_2HPO_4 wie das saure NaH_2OP_4, ferner das KH_2PO_4 (E. Hirsch) zur Hyperglykämie führt, ist noch nicht aufgeklärt.

[2]) Vgl. die Untersuchungen von Hamburger und Brinkmann, die nachweisen konnten, daß die Impermeabilität der Glomerulusmembran für Zuckerkonzentrationen, wie sie im normalen Blut vorkommen, von dem Bestehen einer ganz bestimmten Calciumkonzentration abhängig ist. Minimale Abweichungen nach oben (wie sie z. B. durch Säureinfusion zustande kommen müßten) oder unten machen die Niere gegen Zucker undicht. Die Autoren zeigen auch am Froschglomerulus, „daß mit dem Sauerwerden des Harns das Retentionsvermögen der Nieren für Glucose erheblich abnimmt resp. ganz verschwindet". Zusatz von Sodalösung zur Durchströmungsflüssigkeit erhöht die Glucoseretention.

Die früher erwähnten Durchspülungsversuche an der überlebenden Schildkrötenleber beweisen zwar die Unabhängigkeit der Glykogenmobilisierung durch Säure von anderen humoralen Einflüssen und von zentral gesetzten nervösen Reizen, nicht aber eine direkte Wirkung auf die Leberzelle, denn es könnte sich ja um eine Reizung der peripheren Splanchnicusendigungen an den Leberzellen durch die Säure handeln (s. im Kapitel Säurebasenhaushalt und Nervenerregbarkeit die Befunde von Chiari und Fröhlich, ferner von Elias).

Die Durchspülungsversuche am überlebenden Darm (P. Rona und P. Neukirch) und am überlebenden Herzen (P. Rona und Wilenko), die einen geringeren Zuckerverlust in der sauren und einen höheren Zuckerverlust in der alkalischen Durchspülungsflüssigkeit erwiesen, sind ebensowenig geeignet, diese Frage zu lösen.

Die Unabhängigkeit des Säureeffektes von jeder Nervenwirkung kann nur an Zellen erwiesen werden, die einer nervösen Beeinflussung nicht unterliegen, am besten an einzelligen Lebewesen. Nun ließ sich tatsächlich an Hefezellen bestimmter Gattung eine Glykogenanreicherung in alkalischer Lösung erzwingen (von Paul Mayer an anderen Hefearten nicht bestätigt[1]) und an Froscheiern in schwach saurer Suspension ein Glykogenverlust feststellen (Elias und Weiß, noch nicht publizierte Versuche; erscheinen in der Bioch. Ztschr.).

Wir wissen ferner aus Versuchen in vitro, daß steriles Blut nach Alkalizusatz mehr Zucker verschwinden läßt als unter normalen Bedingungen (Rona und Döblin, Rona und Arnheim) und erst jüngst konnte Bürger wieder nachweisen, daß die Hämoglykolyse im menschlichen Blute besonders von der Leukocytenzahl und von der Acetonämie, also auch von der Reaktion des Blutes abhängig ist.

Damit ist also erwiesen, daß die glykogenmobilisierende Wirkung der Säure zumindest zum Teil eine direkte Zellwirkung ist. Wie diese Wirkung auf die Zelle erfolgt, ist aber noch nicht aufgeklärt. Es könnte z. B. sein, daß die Reaktion des Zellinnern sich gegen die saure Seite zu verschiebt und die glykogenspaltenden Fermente dadurch in ihrer Wirkung gefördert werden. Möglicherweise ist ein Wechsel der Reaktion innerhalb der Zellmembran gar nicht nötig. Man könnte sich vorstellen, daß die Reaktionsdifferenz zwischen beiden Seiten der Zellmembran wie bei einer Kataphorese das elektrisch geladene Glykogen unverändert durch die Membran nach außen führt (vgl. Hofmeister) und der Glykogenabbau erst außerhalb der Zelle erfolgt.

Während Hofmeister nur gelegentlich, z. B. in Vorlesungen, der Vermutung Ausdruck gegeben hat, daß Fermente in der Zelle erst auf einen besonderen Reiz zu dem ihnen entsprechenden, durch die Zellstruktur gesondert gehaltenen Substrat diffundieren, hat E. I. Lesser durch eingehende Versuche diese Vorstellung unserem Verständnis sehr nahe gebracht. So konnte z. B. Lesser nach Zerstörung der morphologischen Struktur oder Schädigung dieser trennenden Wände durch Zerreiben mit Quarzsand, durch Frieren oder durch den quellenden Einfluß von destilliertem Wasser oder durch den schrumpfenden von hypertonischen Salzlösungen an dem Froschei oder an der blutfrei gewaschenen Leber ein Erwachen des diastatischen Prozesses nachweisen, zu einer Zeit, zu der die genannten Organe diastatische Prozesse sonst nicht zeigen.

[1]) Dagegen von Bovan (noch nicht publizierte Versuche) auch mit der Mayerschen Methodik an Wiener Reinhefe neuerdings bestätigt.

Was die der Säure entgegengesetzte Alkaliwirkung auf die Zelle betrifft, so wären wieder beide oben erwähnten Möglichkeiten zu erwägen.

Läßt sich der Nachweis mit Sicherheit erbringen, daß die glykogenstapelnde Alkaliwirkung eintritt, ohne daß das Zellinnere seine Reaktion verändert, so wäre es naheliegend, auch hier einen kataphoretischen Transport von Zucker aus der stark alkalischen Außenflüssigkeit in das weniger alkalische Innenmilieu anzunehmen. Versuche von Osterhout, der bei Laminaria saccharina ein Absinken des elektrischen Widerstandes nach Zusatz von kleineren Dosen von Natronlauge beobachtet hat, sprechen dafür, daß die Permeabilität der Zellmembran zunimmt. In diesem Sinne würden die Untersuchungen von Warburg, Loeb und Wastenays sprechen, die zeigen konnten, daß die zu befruchteten Seeigeleiern zugesetzte verdünnte NaOH bzw. NH_4OH in die Zelle gar nicht eindringt und trotzdem alle Oxydationsprozesse ansteigen läßt. Andererseits müßte man auch hier mit der Möglichkeit rechnen, daß die Reaktion innerhalb der Zelle alkalischer wird und die Wirksamkeit der glykogeuabbauenden Fermente ungünstig beeinflußt.

In den an Hefe angestellten Versuchen von Elias und Weiß kann von einem kataphoretischen Transport von Zucker aus der alkalischen Flüssigkeit in das relativ saure Zellinnere nicht die Rede sein. Denn in der umgebenden Flüssigkeit war Zucker gar nicht vorhanden. Der Glykogenaufbau in den Hefezellen unter dem Einfluß der umgebenden alkalischen Flüssigkeit läßt sich auch nicht durch Kondensierung der bereits vorhandenen Zuckervorräte der Zelle erklären, denn der Gesamtkohlenhydratbestand[1]) der Zelle nimmt recht bedeutend zu. Es wird wahrscheinlich Eiweiß abgebaut, denn der Rest-N in der Zelle steigt an und aus diesem zerfallenden Eiweiß kann wieder Glykogen gebildet werden. Aber wenn man selbst annimmt, daß der ganze Kohlenstoff aus dem abgebauten Eiweiß zur Glykogenbildung herangezogen wird, so genügt es noch immer nicht, um den Glykogenzuwachs der Hefezelle in der alkalischen Flüssigkeit zu erklären. Danach wäre zu vermuten, daß noch andere Substanzen, vielleicht aus der Fettreihe, in Glykogen übergehen. Daß ein so tiefgreifender Umbau mit einer Steigerung der Oxydationsprozesse einhergeht (Warburg), wäre begreiflich.

In Zusammenhang mit diesen an Einzelligen gewonnenen Erfahrungen seien noch einige an isolierten, überlebenden Organen gewonnene Resultate besprochen: das durchspülte überlebende Kaninchenherz verbraucht mehr Zucker, wenn die Durchspülungsflüssigkeit eine geringere H-Ionenkonzentration aufweist (Rona und Wilenko, Rona und Neukirch). Der Zuckerverbrauch einer überlebenden Darmschlinge ist nach Rona und Neukirch bei Anwendung einer Tyrodeflüssigkeit ($C_H = 0,2 \times 10^{-7}$) größer als in der gleichviel Zucker aber weniger Na-Carbonat enthaltenden und daher saueren Lockelösung ($C_H = 0,2 \times 10^{-6}$); vgl. übrigens die früheren, ungefähr damit übereinstimmenden Angaben von O. Loewi. Vielleicht wird hier die Abnahme des Zuckergehaltes der alkalischeren, ungefähr Blutalkalescenz tragenden Nährflüssigkeit nicht nur auf erhöhtem Abbau, sondern auch auf Glykogenanhäufung in den Zellen beruhen, wie es für die Leberzelle durch Glykogenbestimmungen erwiesen ist (Elias). Daneben wird aber wohl der durch die alkalische Reaktion, aber

[1]) Soweit er sich heute überhaupt bestimmen läßt.

auch durch die Carbonatwirkung (Rona und Neukirch) verstärkte Oxydationsprozeß aus der Nährflüssigkeit auch mehr Kohlenhydrate verbrauchen (vgl. aber auch in der Arbeit von Mansfeld die Bedeutung der CO_2 als Herzreiz). Ein Teil des Zuckers dürfte aber auch auf rein anaerobem Wege zersetzt werden, nachdem wir durch Macleod und Hoover wissen, daß auf Alkaliinfusion die produzierte Milchsäuremenge steigt.

Dabei sei aber hier gleich betont, daß die Glykogenmobilisierung durch Einwirkung der Säure auf die Zelle nur eine aber nicht die einzige Säurewirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel darstellt. So muß berücksichtigt werden, daß nach allem, was zu diesem Punkt bereits angeführt wurde oder noch zu sagen sein wird, eine Verschiebung der Reaktion gegen die saure Seite zu die Oxydationen herabsetzt, während sie eine Verschiebung gegen die alkalische Seite zu anfacht. Diese Vorgänge müssen also den Blutzucker im gleichen Sinn wie die oben angeführte Zellwirkung beeinflussen. Für die Annahme, daß noch andere Faktoren als die Glykogenmobilisierung dabei eine Rolle spielen, spricht noch die Beobachtung, daß auch an Tieren mit glykogenfreier Leber die Säurevergiftung zu einer wesentlich geringeren, aber immer noch deutlichen Hyperglykämie führt, eine Beobachtung, die man freilich auch mit der Unmöglichkeit, ein Tier absolut sicher glykogenfrei zu machen, befriedigend erklären kann[1]).

Beeinflussung fermentativer Vorgänge im Kohlenhydratstoffwechsel durch Säure und Alkali. Hier wäre einer großen Zahl von Arbeiten zu gedenken. Über den Verlauf der Fermentwirkung überhaupt, im besonderen der Gärung unter dem Einfluß verschiedener Reaktion des Milieus ist aber seit den fundamentalen Arbeiten von Eduard und Hans Buchner und Martin Hahn, Sörensen, Wohlgemuth, Michaelis und Rona, von Michaelis und seinen Mitarbeitern, besonders Dawidsohn und Rona und seinen Mitarbeitern, Neuberg und seinen Mitarbeitern und noch vielen anderen ein ganzer Wissenszweig entstanden. Nur weniges davon soll hier Platz finden.

O. Nasse hat schon im Jahre 1877 eine Beschleunigung der Hydrolyse von Glykogen im Kaninchen- und Froschmuskel durch $8^0/_0$ Kohlensäure beobachtet. Dettmer konnte im Jahre 1883 feststellen, daß geringe Säurezusätze die Wirkung der Malzdiastase deutlich beschleunigen. Ringer hat den Einfluß der H-Ionenkonzentration auf die Wirkung der Speicheldiastase studiert und ihr Optimum bei einer schwach sauren Reaktion gefunden $(H^\cdot) = 1 \times 10^{-6}$). Bei schwach alkalischer Reaktion ($p_H = 7{,}5$) wirkt sie überhaupt nicht. Schierbeck (daselbst auch ältere Literatur), der von den Versuchen von Kjeldahl und Baswitz, Chittenden und Griswold, Chittenden und Ely ausgeht, findet das Maximum der Wirksamkeit des diastatischen Fermentes im Speichel und im Pankreassekret bei einer Kohlensäurekonzentration von $3^0/_0$. Pavy und Bywater finden z. B., daß die Aktivität der Diastase und Invertase bei geringem Zusatz von Essigsäure steigt, bei hoher Dosis wieder fällt; ebenso verhalten sich intakte Hefezellen. Über ähnliche Resultate berichten auch andere. Michaelis, der mit Pechstein nach Ringer das Reaktionsoptimum der Speicheldiastase bei $p_H = 6{,}79$, d. h. $(H^\cdot) = 1{,}6 \times 10^{-7}$ in Gegenwart von Chlornatrium gefunden hat, vermutet an anderer Stelle, daß

[1]) Unter Glykogenmobilisierung wäre natürlich ganz allgemein das Überwiegen des Glykogenabbaues über den Aufbau zu verstehen. Theoretisch wären diese beiden Vorgänge getrennt zu betrachten, was aber auf Schwierigkeiten stößt (s. Zusammenfassung).

kleine Veränderungen in der H-Ionenkonzentration im Gewebe, das im allgemeinen nicht auf das Reaktionsoptimum der Fermente eingestellt ist, große Veränderungen im Ablauf der fermentativen Prozesse in den Zellen zur Folge haben dürften. Nach Zusatz von organischen Säuren, die aber wohl als chemische Individuen in den Gärungsprozeß eintreten können, haben Neuberg und Czapsky eine gärungshemmende Wirkung beobachtet. Diese Autoren und auch Somogy haben auf die wichtige Tatsache aufmerksam gemacht, daß neben der Zahl der H-Ionen auch die Oberflächenaktivität, sowie die der betreffenden Säure eigene, quellende und flockende Wirkung sehr maßgebend sind.

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Langfeldt, weil sie mit neuen Methoden die Wirkungsbedingungen der uns vor allem interessierenden Leberdiastase (aus der Kalbsleber) feststellen. Langfeldt findet das Wirkungsoptimum der Leberdiastase in Gegenwart des Phosphorsäureions bei $p_H = 6{,}2$. In Gegenwart des Chlorions bei 6,8, also bei einer viel höheren H-Ionenkonzentration, als sie das Blut zeigt ($p_H = 7{,}33$).

Tabelle 2.
Wirkung von Chloriddiastase auf Leberglykogen bei verschiedener H^+ (nach Langfeldt Taf. 2).

Reaktion p_H	Menge des hydrolisierten Glykogens in % nach 4^h	nach 19^h	nach 48^h
5,90	9,7	21,3	28,8
6,23	14,8	23,0	31,7
6,46	13,5	22,4	30,0
6,64	11,9	20,1	25,9
6,81	16,0	27,0	34,0
6,97	9,7	17,8	21,8
7,16	8,2	16,6	21,3
7,38	7,6	13,1	17,2
7,73	6,0	11,4	14,3
8,04	5,8	11,4	14,3

Wäre es gestattet, diese von Langfeldt in vitro gefundenen Tatsachen auf die Vorgänge innerhalb der Zelle zu übertragen, so könnte man sich vermutungsweise die Säure- und Alkaliwirkung auf den Glykogenhaushalt der Zelle nach Langfeldt etwa so vorstellen: unter normalen Bedingungen ist die Reaktion in der Zelle so alkalisch (H-Ionenkonzentration im Gewebe nach Schade und Neukirch $p_H = 7{,}15$), daß die diastatischen Prozesse, deren Optimum bei $p_H = 6{,}2$ resp. in Gegenwart von Kochsalz bei 6,8 liegen, nicht optimal ablaufen und eventuell in einem zuckerreichen Milieu vor dem Glykogenaufbau zurücktreten. Wird aber etwa die Leber mit einer alkalischen Ringerlösung durchspült, so könnte sich die Reaktion des Milieus noch weiter vom Wirkungsoptimum der Diastase entfernen. Der diastatische Prozeß hört fast ganz auf, während die Glykogenneogenese fortdauert, und der Glykogengehalt der Zelle auf Kosten des Zuckers der Durchspülungsflüssigkeit wächst. Wird saure Ringerlösung durch die Leber geleitet, so nähert sich die Reaktion des Zellinnern dem Wirkungsoptimum der Diastase. Der diastatische Prozeß

wird angefacht, so daß die Glykogenneubildung nicht mehr Schritt halten kann. Der Glykogengehalt der Zelle sinkt und der Zuckergehalt der Durchspülungsflüssigkeit steigt.

Die Vorstellung, daß die Säuremobilisierung des Glykogens durch eine Art Kataphorese erfolgt, wird uns durch folgende Tatsachen nähergebracht: Die meisten Vorgänge im Organismus, die zu einem Austritt von Wasser aus den Zellen in das Blut führen, gehen mit einer Glykogenmobilisierung einher, eine Tatsache, die vor allem bei Leberdurchspülungen auffallend ist. Jede hyperosmotische Lösung reißt bei der Durchspülung einer glykogenreichen Leber Glykogen aus den Zellen; ebenso führen die meisten Lymphagoga 2. Ordnung (Krystalloide, Wasser, Säure usw.), die den Säftestrom ins Blut verstärken, zu einer Hyperglykämie.

Ähnliche Erfahrungen liegen auch für den Gesamtorganismus vor. E. Neubauer betont z. B. ganz besonders, daß jede plötzliche Entstauung der Leber zu einer Glykogenmobilisierung führt, was wir auch in dem Sinne deuten würden, daß bei der Stauung der verstärkte Lymphstrom aus dem Gewebe Zucker in das Blut führt. So ziemlich alle Zustände, die einen kräftigen Saftstrom aus dem Gewebe in das Blut und eine Hydrämie auslösen, verlaufen mit Hyperglykämie (Aderlaß, Salzinfusion, ebenso die Adrenalininjektion oder Sympathicusreizung [Donath, O. Heß]).

Nun ist durch die neueren grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiete des Wasserstoffwechsels (H. Mautner und E. P. Pick, H. Mautner, H. Mautner und Cori usw.), denen auch eine Reihe von anatomischen Arbeiten gefolgt ist (Arey und Simonds, Lamson und Roca usw.), die Leber in den Mittelpunkt des Wasserhaushaltes gerückt worden. Ähnlich wie Maresch Sperrvorrichtungen in den Nebennierenvenen gefunden hat, lassen sich bei gewissen Tieren an den Venae hepaticae Sperrvorrichtungen nachweisen, beim Menschen vermuten, die den Wasserhaushalt der Leber beherrschen. Verengern sich diese Sphincteren, so kommt es zu einer Stauung in der Leber und zu Austritt von Flüssigkeit aus dem Blut in die Gewebe; öffnen sich diese ableitenden Straßen, so wird die Leber kleiner und die Gewebsflüssigkeit strömt in die Blutbahn ein. Nun ergibt sich, daß die Vagusreizmittel, die zu einem Verschluß dieser Vorrichtungen führen, mit einer Wasserverarmung im Blut und einer Hypoglykämie, jedenfalls nie mit einer Blutzuckersteigerung einhergehen, soferne sie nicht auf einem andern Wege den Blutzucker in entgegengesetztem Sinn beeinflussen, die Sympathicusreizung hingegen eine Öffnung dieser Sperre, eine Hydrämie und Hyperglykämie im Gefolge hat. Es wäre erst durch weitere Untersuchungen festzustellen, wie weit sich die verschiedenen Glykosurien, die zentral und die peripher angreifenden, durch diese Vorgänge erklären lassen. Bei der Adrenalinwirkung liegen die Verhältnisse für das Zustandekommen einer Hyperglykämie besonders günstig, weil einerseits Gewebsflüssigkeit durch die Öffnung der Sperrvorrichtung aus den Leberzellen austritt, andererseits aber zugleich in der Niere der Abfluß des Zuckers aus dem Blut durch Gefäßkontraktion erschwert wird. Vielleicht wirkt auch die von Mautner und Pick nachgewiesene Verengerung der Portalvene insoferne mit, als das Lebergewebe seine Gewebsflüssigkeit rascher in die relativ leeren Blutgefäße abgibt. (Vgl. die Versuche von Gottschalk und Pohle, S. 229.)

Das neuentdeckte, blutzuckerherabsetzende Insulin führt umgekehrt zur Wasserspeicherung im Gewebe; vielleicht wirkt es z. T. durch die Flüssigkeitsretention in der Leber, eine Vermutung, die E. Freund gelegentlich einmal geäußert hat. Beobachtungen über die Wirkung des Insulins auf die Weite der Lebervenen stehen noch aus.

Wieweit der hier nur in den Grundzügen skizzierte, in Wirklichkeit schon durch das Vorhandensein weiterer Sperrvorrichtungen und durch die gleichzeitige Beeinflussung der Herzarbeit recht komplizierte Einfluß der Leber auf den Wasserhaushalt uns Aufklärungen über lokale Reaktionsverschiebungen und den Kohlenhydratstoffwechsel geben wird, ist noch abzuwarten.

Eine andere Hypothese zur Erklärung der Einwirkung der Reaktion auf den Ablauf der diastatischen Prozesse gibt Lesser. Er geht von der Anschauung aus (vgl. oben S. 217), daß die Diastase und Glykogen in der Zelle räumlich getrennt liegen, und kommt auf Grund seiner Versuche zum Schluß, daß die Säure die Trennungswände zwischen Diastase und Glykogen durchlässiger macht, dadurch eine vermehrte Einwirkung der Diastase auf das Glykogen bewirkt und so zu einer vermehrten Glykogenolyse führt.

Es scheint uns, als ob die genannten Erklärungen einander nicht ausschließen, sie könnten nebeneinander zu Recht bestehen.

2. Erfahrungen am Menschen. Auch am normalen Menschen wurden, nachdem einmal Erfahrungen am Tier vorlagen, der Einfluß von Säure und Alkali auf den Blutzucker studiert. Toenniessen fand nach $NaHCO_3$-Gaben von 15 g pro die durch 3 Tage zugleich mit einer Erhöhung des Säurebindungsvermögens im Blut (Titrationsmethode von Rohonyi) auch eine Herabsetzung des Blutzuckers. Durch perorale Zufuhr von 4 ccm 25%iger Salzsäure pro Tag konnte Toenniessen meistens eine Blutzuckersteigerung feststellen, die aber nur selten mit einer Herabsetzung der Säurekapazität des Blutes verbunden war. Es ist ja, wie bekannt, leichter, mit Alkalien als mit Säuren den Säurebasenhaushalt des Organismus merklich zu beeinflussen.

B. Kohlenhydratstoffwechsel im Hunger. Hungerdiabetes.

Nachdem festgestellt worden war, daß Säurevergiftung zu Hyperglykämie und Glykosurie führt, lag es nahe, bei gewissen, in ihrem Entstehungsmechanismus noch nicht genügend geklärten Glykosurien an eine Säurewirkung als ätiologischen Faktor zu denken. So vor allem bei dem Hungerdiabetes von Hofmeister und der Vagantenglykosurie von Hoppe-Seyler, nachdem seit alters her die Ansicht besteht, daß der Hungerzustand mit einer „Acidose" einhergeht. Bereits im Jahre 1896 hat London mittels Titrationsmethode am Kaninchen eine Abnahme der Alkalien im Blut im Hungerzustand festgestellt. Wesselkin, auch Polany und Friedrich Rolly haben mittels Gaskettenmethode ein Steigen der H-Ionenkonzentration, freilich zum Teil mit noch ganz unzureichender Methodik, im Hunger feststellen können.

Fr. Rolly fand bei Hund I nach 1 Hungertag $0{,}2759 \times 10^{-7}$
„ 8 Hungertagen $0{,}4184 \times 10^{-7}$.

H. Elias hat mit der Titriermethode von Spiro und Pemsel bei hungernden Hunden eine native Alkalinität von 52 mg Natronlauge gegenüber 112,8 im

Normalzustand gefunden[1]). Auch die Kohlensäurespannung in der geschlossenen Alveolarluft ist bei den Hungerhunden von Elias gesunken, und zwar von 4,21% bei gemischter Kost auf 3,63% in der zweiten Hungerwoche, um in der Nachperiode bei gemischter Kost wieder auf 5,53% zu steigen. Befunde, die heute nur als Beweis für eine herabgesetzte Alkalireserve gelten können. So fand auch Azada an Hungerkaninchen im Plasma des arteriellen Blutes eine deutliche Abnahme der Carbonate, die er gasanalytisch feststellte. Der Blutzucker erwies sich vergleichsweise in der Hungerperiode erhöht (Elias). Er ließ sich durch Alkalizufuhr bis auf die Norm herabsetzen, die Glykosurie verschwand. Durch Splanchnicotomie ließ sich das Zustandekommen des Hungerdiabetes nicht verhindern; danach schien damals der Schluß gerechtfertigt, „daß der Hungerdiabetes mindestens zu einem großen Teil ein Säurediabetes ist."

Bang hat in der 1. Auflage seines Buches „Der Blutzucker" (1913) bei Hungerkaninchen einen höheren Anstieg und eine längere Dauer der alimentären Hyperglykämie festgestellt. Diese Resultate wurden in verschiedener Art durch Blutzucker-, Harnzucker- oder Glykogenbestimmungen von Gunnar Boe an Kaninchen, von Barrenscheen an überlebenden durchbluteten Kaninchenlebern (schlechtere Glykogensynthese der Hungerleber), von Rietschel und Lindberg an Säuglingen, von Bergmark an Erwachsenen bestätigt.

Besonders eingehend hat sich neuerdings H. Staub mit der Frage des Hungerdiabetes und mit seinen Beziehungen zur Acidose beschäftigt. In seinen Untersuchungen, die er an Menschen in der Weise angestellt hat, daß er nach Darreichung von 20 g Dextrose die Kurve der alimentären Hyperglykämie feststellte, fand er, daß „mit dem ersten Auftreten der positiven Legalschen Probe ein höherer Anstieg des Blutzuckerspiegels und eine längere Dauer der Hyperglykämie verbunden ist" (etwa in der 24. Karenzstunde). Wurde gleichzeitig Muskelarbeit geleistet, trat dieser Zeitpunkt früher auf. Ähnlich wie Elias durch Säuregaben an Tieren, die zuvor durch Strychninkrämpfe glykogenfrei gemacht worden waren, kaum mehr eine Glykosurie provozieren konnte, fand Staub die Höhe des Blutzuckeranstieges und die Dauer der Hyperglykämie an hungernden Menschen, die durch körperliche Anstrengungen glykogenarm gemacht worden waren, trotz starker Acetonurie verringert.

Andererseits konnte aber Staub einige Befunde erheben, die er weder durch die Steigerung der Glykogenmobilisierung, noch durch die Herabsetzung der Glykogensynthese erklären konnte. Staub meint, daß die Blutzuckerwerte im Hunger schon von allem Anfang an, also vor der Zuckerzufuhr erhöht sein müßten, wenn der Hungerdiabetes auf einer Reaktionsverschiebung gegen die saure Seite zu beruht; er findet sie aber eher niedriger. Dieser Einwand scheint aber doch noch kein Gegenbeweis gegen die „Säureätiologie" des Hungerdiabetes zu sein. Denn bei geringeren Glykogenvorräten in der Leber, wie sie im Hungerzustand vorauszusetzen sind, wird eine geringgradige Verschiebung der Reaktion im Blut wohl nicht zu einer Hyperglykämie Anlaß geben, wird sie aber sofort provozieren (2. Einwand Staubs), wenn bei einer Kohlenhydratzufuhr die Herabsetzung der Glykogensynthese in der Leber den Abfluß des eingeführten Zuckers in das Lebergewebe gewissermaßen sperrt. Aber auch die Tatsache, die Staub als dritten Einwand vorbringt, läßt sich unseres Erachtens zwanglos mit der

[1]) Die seither im Hungerzustand mehrfach festgestellte Hydrämie ist bei der Deutung dieser Ergebnisse seinerzeit allerdings noch nicht berücksichtigt worden.

Annahme einer Säureätiologie in Einklang bringen. Staub fragt sich, warum im Hunger der Abfall der Blutzuckerkurve besonders steil ist, wenn doch eine Acidose eine besonders hohe, aber auch breite Blutzuckerkurve erwarten lassen würde. Dieser scheinbare Widerspruch ließe sich aber vielleicht folgendermaßen erklären: diese wohl auf Acetonkörperbildung beruhende Acidose muß natürlich auf Kohlenhydratzufuhr schwinden, und dann wird die glykogenarme Leber nur um so rascher den Zucker aus dem Blut an sich reißen[1]). Freilich wären zur verläßlichen Fundierung dieser Erklärungsversuche einwandfreie Reaktionsbestimmungen im Blut nach den neueren Methoden notwendig. Und das ist auch das, was wir nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse für die restlose Aufklärung der Hungerdiabetes postulieren müssen. Die seinerzeit zureichende Beweisführung befriedigt uns heute nicht mehr. Drei Beweisstücke wurden beigebracht:

1. Die herabgesetzte Säurekapazität des Serums resp. Alkalireserve des Blutes, auf titrimetrischem resp. auf gasanalytischem Wege bestimmt. Es ist zwar recht wahrscheinlich, daß die verminderte Alkalireserve durch die Acetonämie herbeigeführt ist (s. die Versuche von Staub). Aber die Herabsetzung der Säurekapazität könnte auch ganz andere Ursachen haben, kommt es doch beim Hund überhaupt schwer zu Acetonkörperbildung. Es wäre z. B. sehr wohl möglich, daß die bei langer Karenz unausbleibliche Hydrämie zu einer Abnahme der Pufferung des Blutes und damit zu einer herabgesetzten Säurekapazität führt. Jedenfalls, was auch immer die Ursache der herabgesetzten Säurekapazität sein mag, sie kann niemals als Beweis einer Reaktionsverschiebung im Blute dienen, da sie durch Veränderungen in der CO_2-Spannung ausgeglichen werden kann. Die $H^{\cdot}$-Bestimmungen von Rolly stammen noch aus einer Zeit, in der die Bedeutung der Kohlensäurespannung für die Blutreaktion noch nicht berücksichtigt worden war.

2. Der günstige Einfluß von Alkalizufuhr auf den Hungerdiabetes. Wie wir heute wissen, wirkt Alkali, in entsprechenden Mengen zugeführt, auch auf den physiologischen Organismus im Sinne einer Blutzuckersenkung. Daher kann diese Alkaliwirkung auf die Hyperglykämie des Hungerdiabetes kein Beweis für die Säureätiologie dieser Hyperglykämie sein.

3. Die Unwirksamkeit der Splanchnicotomie auf den Hungerdiabetes wie auf den Säurediabetes. Heute sind so viele Hyperglykämien bereits bekannt, die auch nach Splanchnicotomie noch eintreten (s. später Glykosurien), so daß uns diese Tatsache nichts mehr über die Natur und die Entstehungsweise des Hungerdiabetes sagt. Wenn also die Einwände von Staub die Annahme einer Säureätiologie beim Hungerdiabetes nicht entkräften können, so muß doch andererseits anerkannt werden, daß das vorliegende Material heute nicht mehr ausreicht, um die Auffassung des Hungerdiabetes als Säurediabetes allein hinreichend zu stützen[2]).

---

[1]) Vgl. die Versuche in der Originalarbeit von Hofmeister.

[2]) Neuerdings hat T. Koga (Biochem. Zeitschr. Bd. 141, S. 419) auf Grund von Versuchen angenommen, daß das Pankreas im Hungerzustand im Hormon in vermehrter Menge abgibt, das die in der Leberzelle befindliche Diastase aktiviert und auf diese Weise zur Ausschüttung des Glykogens führt. Dieses Hormon, das Koga im Blut der Pankreasvene viel aktiver findet als in der V. portae oder femoralis, scheint säure- und alkalifest zu sein. (Anm. während der Korrektur.)

C. Pathologischer Kohlenhydratstoffwechsel.

1. Glykosurien. In den der Beschreibung des „Säurediabetes“ folgenden Jahren beschäftigte sich eine große Zahl von Forschern mit dem Studium der pharmakologischen Wirkung von Säure und Alkali auf den Verlauf experimenteller Glykosurien.

Erstickungsglykosurien. Zur Erklärung der Erstickungsglykosurien müssen zunächst zwei bei der Erstickung wirksame Faktoren gesondert betrachtet werden: der Sauerstoffmangel und die Kohlensäureüberladung. Im Experiment lassen sie sich so trennen, daß man die Versuchstiere einerseits gegen sauerstoff- und kohlensäurereiche, andererseits gegen sauerstoffarme und kohlensäurearme Gasgemische atmen läßt. Unter pathologischen Bedingungen werden die beiden Faktoren gleichzeitig wirken. Beide können theoretisch zur veritablen, nichtkompensierten Acidose führen.

Der absolute Mangel an Sauerstoff kann durch die sich anaerob bildenden sauren intermediären Stoffwechselprodukte, von denen vor allem die Milchsäure zu nennen wäre, zu einer Acidose führen. Die bei raschem O_2-Entzug sich einstellenden Krämpfe werden die Milchsäureproduktion noch besonders steigern. Eine weitere Steigerung der Säuerung wird durch mangelhafte Kohlensäureelimination herbeigeführt, die bei Eintreten der Lähmung des Atemzentrums unausbleiblich wird. Doch darf nicht jede Verringerung der O_2-Zufuhr als wirklicher O_2-Mangel angesehen werden, sondern nur solche Zustände, bei denen tatsächlich weniger O_2 in verwertbarer Form den Zellen zugeführt wird, als sie nach ihrer augenblicklichen Funktion zur Abwicklung ihres Stoffwechsels bedürfen. Denn tritt nur langsam eine nicht zu hochgradige Verminderung der O_2-Zufuhr zu den Zellen ein, so ist der Organismus durch Regulationsmaßnahmen imstande, trotzdem aus der O_2-ärmeren Umgebung seinen O_2-Bedarf vollständig zu decken. Bei solchen Zuständen fehlen so ziemlich alle klinischen Symptome der Erstickung. Die Milchsäureproduktion sowie die Glykosurie und die bei solchen Zuständen auftretende verstärkte Ventilation verdankt ihre Entstehung nicht etwa einer Acidose, sondern einer direkten nicht ganz geklärten Wirkung eines geringeren Sauerstoffangebotes. Die dabei eintretende Verringerung der Alkalireserve ist eine sekundäre Erscheinung, die den Organismus vor einer Alkalose durch CO_2-Verlust schützt (s. S. 213 Störung 8). Solche kompensierte Zustände, wie die zuletzt skizzierten — man denke an die Kompensationserscheinungen des Höhenklimas — dürfen also im folgenden nicht als Erstickung angesehen werden.

Die Kohlensäureüberladung führt durch die im Überschuß in das Blut eintretende Kohlensäure zur Erhöhung der (H^+), wenn diese so rasch erfolgt, daß die kompensierende Steigerung des CO_2-Bindungsvermögens mit ihr nicht gleichen Schritt halten kann.

Aus den Experimenten (in neuerer Zeit O. David und Bache und Auel sowie W. Auel, Edie) hat sich nun ergeben, daß bei gut ernährten Tieren durch Sauerstoffmangel ebenso wie durch Kohlensäureüberladung (Atmung von 10—25% CO_2) Glykosurie zu erzielen ist. Bang und Stenström vertreten dagegen auf Grund ihrer Versuche die Ansicht, daß die Anoxämie und nicht die CO_2-Überladung das ausschlaggebende Agens für die Entstehung

der Erstickungsglykosurie ist (s. Näheres bei Curare). Im Gegensatz dazu führt nach Macleod nur die Kohlensäureüberladung, nicht aber die Sauerstoffarmut zur Glykosurie und zur Glykogenmobilisierung. Macleod versuchte die Frage nach dem wirksamen Prinzip — O_2-Mangel oder CO_2-Überladung — noch durch Experimente in vitro an überlebenden Leberstückchen zu entscheiden. Solche Leberstücke verlieren in Gegenwart von Blut in einer Kohlensäureatmosphäre rascher ihr Glykogen als in Sauerstoff oder in Luft[1]). In einer O_2-freien H-Atmosphäre geht der Glykogenabbau in solchen Leberstückchen nicht rascher vor sich als in Luft. Darin findet Macleod ein zweites Beweisstück für seine Vorstellung, daß die Erstickung nur durch CO_2-Überladung, nicht durch O_2-Mangel zur Glykogenmobilisierung führt. Da andere Säuren, wie bekannt, ebenfalls glykogenmobilisierend wirken, nimmt Macleod an, daß auch die CO_2 durch ihren Säurecharakter so wirkt. Daß irgendein humoraler Reiz mitspielt, nimmt Yamakami an, der durch Injektionen von Blut erstickender Tiere an anderen Tieren derselben Art eine Hyperglykämie hervorrufen konnte. Auch wenn das Blut des erstickten Tieres mit Sodalösung vorher auf den Neutralpunkt gebracht worden war, änderte das nichts an dem Resultat. Yamakami schließt daraus, daß der humorale Reiz für die Erstickungshyperglykämie nicht in der Reaktion des übertragenen Blutes liegen kann. Auch nach Binswanger bleibt die Unterbrechung der nervösen Bahnen, so die Rückenmarksdurchschneidung, die Splanchnicotomie, die Ausschaltung des Truncus vagosympathicus, aber auch die Entfernung des Pankreas und der Nebennieren auf die Erstickungshyperglykämie ohne Einfluß.

Auch die Erstickungsglykosurie hat wie die Säureglykosurie und der Säurediabetes ihren Hauptangriffspunkt in der Leber, wenigstens konnte Macleod nachweisen, daß nach Entleberung die Asphyxie keine Hyperglykämie mehr herbeizuführen imstande ist, sondern daß die nach Leberentfernung stets beobachtete Hypoglykämie bestehen bleibt. Vom Nervensystem ist die Erstickungshyperglykämie nach Macleod unabhängig, da sie auch nach Durchtrennung aller zur Leber führenden Nerven[2]) bestehen bleibt.

Merkwürdigerweise fanden David, Auel und Edie bei Inhalation kohlensäurereicher, Sauerstoff in normalem Ausmaß enthaltender Luft eine Herabsetzung der Phlorhizinglykosurie bei gleichzeitiger Erhöhung des Blutzuckers. Ein Angriffspunkt dieser Wirkung muß wohl in der Niere liegen, die durch Kohlensäureanreicherung für Zucker dichter werden muß (vgl. die Arbeit von Brinkmann). Ob das allein schon genügt, um den erhöhten Blutzucker zu erklären, oder ob die Kohlensäureüberladung durch Glykogenmobilisierung aus der Leber dabei mitspielt, müssen erst vergleichende Studien über den Blutzucker an nierenlosen, phlorhizinierten Tieren ergeben, die mit Kohlensäure vergiftet werden. — Sauerstoffentzug beeinflußt die Phlorhizinglykosurie nach der Angabe dieser Autoren nicht.

Auch die Glykosurie nach Curare ist wohl zum Teil als Erstickungshyperglykämie und -glykosurie aufzufassen. Sie läßt sich aber durch entsprechende künstliche Atmung und durch Sauerstoffzufuhr nur zum Teil beheben. Im übrigen hat Macleod zur Lokalisation des Angriffspunktes dieses Giftes auf den Kohlenhydratstoffwechsel dieselben Versuche angestellt wie bei der

[1]) Über die Beweiskraft dieser Versuche siehe das auf S. 227 über den postmortalen Glykogenabbau Gesagte.

[2]) Es fragt sich, ob diese mit Sicherheit zu entfernen sind, da ja wohl die mit den Gefäßen ziehenden Nerven nicht einzeln erreichbar sind.

Erstickungsglykosurie, und zwar mit demselben Resultat. Nach Lebernervendurchtrennung kommt die Curareglykosurie zustande, nach Leberexstirpation bleibt sie aus. Der Zucker zur Curareglykosurie wird also aus den Glykogenvorräten der Leber gespendet. Nach den Untersuchungen von Kellaway ist nicht die CO_2-Überladung, die sich schon nach den Beobachtungen von Bang und Stenström im Kaninchen in ihrer Wirkung als sehr unverläßlich erwiesen haben, sondern die Anaxämie der wirksame Faktor bei der Curarehyperglykämie.

Postmortaler Glykogenabbau. Der postmortale Glykogenabbau in der Leber könnte vielleicht auch mit einem Glykogenabbau durch Erstickung in Parallele gesetzt werden, da das nicht mehr durchblutete Organ Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberladung aufweisen muß. Allerdings konnten Macleod und Pearce keinen Einfluß von CO_2 auf den postmortalen Glykogenabbau feststellen (s. vorigen Abschnitt). Natürlich wäre es auch möglich anzunehmen, daß die im Innern der Zelle zwischen glykogenolytischem Ferment und Glykogen befindlichen Trennungswände (Hofmeister, Lesser, vgl. auch Spiro) postmortal durchgängig werden und daß auf diese Weise Glykogenabbau erfolgt. Für die Annahme, daß postmortal sich anhäufende Säuren dabei eine Rolle spielen, spricht die Beobachtung von Pavy und Bywathers, die durch Sodainfusion in die Portalvene den postmortalen Glykogenabbau in der Leber hemmen konnten.

Ob die bisher besprochenen Formen der Glykogenmobilisierung und der Glykosurie, ferner die Glykosurie durch Narkotica, wie Chloroform, Äther, Aceton (Henderson and Underhill, F. Müller) zum Teil auf einer Säurewirkung beruhen, läßt sich noch nicht sicher entscheiden. Einige Tatsachen, die in diesem Sinne sprechen könnten, sind uns allerdings bekannt. So konnte Pavy mit Godden und Bywaters durch Sodainfusion (3%ige Lösung, ca. 0,75 g Na_2CO_3 pro Kilogramm Gewicht) an Katzen Glykosurien dieser Art hemmen, ja zum großen Teil verhindern. Entsprechende Injektionen von Ringerlösung blieben wirkungslos. Überdies ist bei Narkosen wenigstens in gewissen Stadien das Eintreten einer Säuerung nachgewiesen worden (van Slyke, Austin and Cullen, s. S. 263). Leo Pollak kommt in seinem ausgezeichneten Referat, das sehr ausführlich experimentelle Glykosurien freilich von einem anderen Gesichtspunkte aus behandelt, zu dem Schluß: „Für die periphere Wirkung kann man gerade im Falle der Erstickung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit an Acidose und Produkte unvollkommenen Eiweißabbaues denken.“ Die eingangs angeschnittene Frage, ob bei der Erstickungsglykosurie CO_2-Reichtum oder O_2-Mangel im Körper das wirksame Agens darstellt, kann, wie aus den angeführten, einander widersprechenden Angaben zu entnehmen ist, heute noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Die Glykosurien, die durch zentral erregende Mittel, wie Strychnin, Coffein, Diuretin, hypertonische Salzlösungen usw. hervorgerufen werden, haben wahrscheinlich neben dem zentralen Angriffspunkte auch einen peripheren. Splanchnicotomie kann das Zustandekommen der Hyperglykämie nicht verhindern (Jarisch, Lesser). Wie weit der zentrale Reiz zu einer Säurehyperglykämie führt, siehe bei Adrenalin. Für eine periphere Säurewirkung würden insofern vielleicht die Arbeiten von Underhill sprechen,

als dieser Forscher auf Grund seiner zahlreichen Versuche zur Anschauung kommt, daß so ziemlich die meisten Glykosurien als Erstickungserscheinungen aufzufassen sind. Sie gehen nämlich mit Dyspnoe einher und lassen sich zum Teil durch O_2-Zufuhr verhindern (Piperidinglykosurie). Underhill und Kleiner konnten ferner nachweisen, daß bei der Hydrazinhypoglykämie das Zuckerniveau so lange niedrig bleibt, als der Harn alkalisch ist.

Glykosurien, hervorgerufen durch Adrenalininjektion und durch die Piqûre. Eine in den letzten Jahren recht oft ventilierte Frage ist die nach den Beziehungen von Störungen im Säurebasenhaushalt zur Entstehung der Hyperglykämie und Glykosurie nach Adrenalininjektionen und nach der Piqûre. Neubauer hat auf Grund von plethysmographischen Leberversuchen es für möglich gehalten, „daß eine maximale Anämie und Asphyxie der Leber, wie sie etwa das auf das Splanchnicusgebiet so eminent vasoconstrictorisch wirkende Adrenalin bedingen könnte, Verhältnisse schafft, wie sie post mortem zum Zerfall des Glykogens zu Zucker führen" (vgl. I. Bang und Thor Stenström); Masing bespricht die Gründe für und wider die Annahme, daß die zuckertreibende Wirkung des Adrenalins nur eine Folge der durch Adrenalin bedingten Hemmung der Sauerstoffversorgung wäre. Nach den Versuchen von Fröhlich und Pollak an der mit Adrenalin durchspülten Froschleber, aus der Adrenalin unschwer Zucker mobilisiert, war es jedenfalls klar, daß am Kaltblüter wenigstens die von Neubauer auf Gefäßschwankungen zurückgeführte Asphyxie nicht die Ursache der Glykogenmobilisierung sein könnte. Denn Froschlebergefäße zeigen keine Volumsschwankungen unter Adrenalineinwirkung. Aber am Warmblüter könnte man vielleicht doch eine Erstickungsacidose erwarten. Hatten doch im Jahre 1905 bereits M. Foà und Z. Gatin Gruceswka an Hunden und Kaninchen unmittelbar nach Adrenalininjektion das Blut nach der Foàschen Methode „sauer" gefunden. Der sauren Reaktion des Blutes, die am Hunde länger anhält als am Kaninchen, folgt bald auch die saure Reaktion des Harnes. Die im Blut gefundenen Werte für die H-Ionenkonzentration (p_H z. B. $= 5$) sind heute wertlos geworden. Neuerdings wurde durch die grobe Methode der Titration des Säurebindungsvermögens im Blute nach Adrenalininjektion ein Sinken der Säurekapazität festgestellt (Elias, Elias und Sammartino). Der Milchsäuregehalt der Leber war nach Adrenalininjektion fast auf das Dreifache gestiegen. Und so wie Underhill nach intravenöser Sodainfusion einen Abfall des durch Adrenalininjektion erhöhten Blutzuckerniveaus beobachten konnte, gelang es Elias und Sammartino nachzuweisen, daß eine leicht alkalische Adrenalin-Ringerlösung, die durch eine überlebende Schildkrötenleber geleitet wird, nur wenig Zucker ausschwemmt. Es konnte sich in diesen Versuchen nicht um eine Zerstörung des Adrenalins durch das zugefügte Alkali handeln, da dieselbe Durchspülungsflüssigkeit nach Neutralisation unmittelbar darauf bei einer zweiten Durchleitung an derselben Schildkrötenleber sich wirksam erwiesen hatte.

Wenn man an eine Verschiebung im Säurebasenhaushalt als Ursache für die Adrenalinhyperglykämie denkt, so sind verschiedene Möglichkeiten zu erwägen. In Betracht käme CO_2-Überladung oder -Anhäufung intermediär gebildeter Säuren, und zwar entweder allgemein oder lokal. Sollte es sich um eine allgemeine Überladung mit CO_2 handeln, sei es durch vermehrte

Produktion, sei es durch verminderte Abgabe dieses Gases oder auch durch beide Faktoren, so wäre sie nur bei Insuffizienz des Atemzentrums denkbar, da ja im Lungenkreislauf bei intakter Atmungsregulation leicht ein Vielfaches der normalen Kohlensäurenmenge abgegeben werden kann. Eine lokale Kohlensäureüberladung der Leber im Bereiche einer lokalen Zirkulationsstörung hingegen wäre eher denkbar, aber nur an Ort und Stelle nachzuweisen, nicht aber im Mischblut des großen Kreislaufs.

Von einer allgemeinen Kohlensäureüberladung des Blutes nach Adrenalininjektion kann nach den vorliegenden Befunden an Kaninchen, Hunden und Menschen nicht die Rede sein, wenn man von der leichten Erhöhung der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft des Menschen trotz vermehrter Atmung in den ersten Minuten nach der Injektion absieht (I. Peters und R. Gayelin, Bornstein, Tatum, Kornfeld und Elias).

Während des Krieges haben, unabhängig von den europäischen Arbeiten, Peters und Gayelin Untersuchungen mitgeteilt, in denen sie durch Bestimmung der Alkalireserve im Blut nach Adrenalininjektion eine Herabsetzung der Kohlensäurekapazität des Blutes feststellen konnten. Sie beginnt eine halbe Stunde nach der Injektion, erreicht nach 3 Stunden den Höhepunkt und dauert 6—8 Stunden an.

Ebenso konnten später Tatum und danach Kornfeld und Elias am Kaninchen eine Hypokapnie mäßigen Grades feststellen. Diese Autoren finden aber eine Unstimmigkeit zwischen dem Grade der Hypokapnie und der Intensität der Hyperglykämie. Extreme Grade der Hypokapnie nach Säurevergiftung führen zu viel geringerer Hyperglykämie als die unvergleichlich geringere Hypokapnie nach Adrenalininjektion, die zu außerordentlich hohen Blutzuckerwerten führt. Am Hunde konnte eine derartige Hypokapnie nicht nachgewiesen werden, wohl aber am Menschen (Kornfeld und Elias). Jedenfalls kann die durch Hypokapnie bedingte Reaktionsverschiebung danach nicht die einzige Ursache für die Entstehung der Adrenalinhyperglykämie sein.

Was die allgemeine Überladung des Blutes mit Milchsäure betrifft, so sind die beim Menschen nach Adrenalininjektion gefundenen Milchsäurewerte viel zu gering (Lindner und Moraczewsky), um eine Verschiebung der Reaktion herbeiführen zu können. Außerdem ist es sehr wohl möglich, daß der erhöhte Milchsäuregehalt des Blutes nicht die Ursache, sondern die Folge der vermehrten Glykogenmobilisierung und der Hyperglykämie wäre. Diese Annahme ist um so naheliegender, da Macleod und Hoover auch nach Zuckerinfusion eine vermehrte Milchsäurebildung nachweisen konnten.

Wenn nach all dem Angeführten eine allgemeine Verschiebung der Blutreaktion als ätiologischer Faktor für die Glykogenmobilisierung durch Adrenalin abzulehnen ist, bleibt aber immer noch die Möglichkeit einer „lokalen Acidose“ offen. Das Bestehen einer solchen am Warmblüter haben die interessanten Versuche von Gottschalk und Pohle sehr wahrscheinlich gemacht. Sie konnten bei Kaninchen nach Adrenalininjektion mittels Gaskette eine deutliche Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut der Vena portae und eine noch stärkere im Blut der Vena hepatica nachweisen. Die Steigerung der aktuellen Reaktion im Pfortaderblut beginnt zwar später (10—20 Minuten) und hört früher auf als die Erhöhung des Blutzuckerspiegels, doch kann man

sich sehr wohl vorstellen, daß einerseits die Verschiebung im Säurebasengleichgewicht bereits früher einsetzt, als sie durch die Gaskette als Veränderung der aktuellen Reaktion nachweisbar wird. Andererseits kann sehr wohl die Glykogenmobilisierung, die durch diese Verschiebung der aktuellen Reaktion ausgelöst ist, diese noch einige Stunden überdauern. Auch eine durch Abklemmung der Vena portarum hervorgerufene Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration führt zu einer Hyperglykämie, die sich durch Alkalizufuhr abschwächen läßt. Ebenso hemmt peroral eingeführte Sodalösung die Adrenalinhyperglykämie, wenn die Wasserstoffionenkonzentration des Pfortaderblutes sich dabei auch nur wenig ändert. Diese Befunde, besonders die Differenz zwischen der Reaktion im Blut der Vena portae und Vena hepatica sprechen für eine lokale im Splanchnicusgebiet beginnende, in der Leber den Höhepunkt erreichende Anhäufung von Säuren[1]). Ob diese Säurebildung — es könnte sich auch um Kohlensäure handeln — die Ursache der Glykogenmobilisierung darstellt oder nicht die Folge der Glykogenmobilisierung ist oder auch unabhängig von ihr eintritt, bleibt noch dahingestellt.

Mit diesen Befunden von Gottschalk und Pohle wären leicht alle Versuche zu erklären, die nach Sodainjektion eine Herabsetzung der Hyperglykämie, eine Herabsetzung oder Hemmung der Glykogenmobilisierung nach Adrenalin feststellen konnten (Underhill, Pollak und Fröhlich, Elias und Sammartino). Nur darf man nicht vergessen, daß Reaktionsveränderungen auch die normale Glykogenmobilisierung in derselben Weise beeinflussen (s. oben) wie die Adrenalinmobilisierung, daß also die Annahme einer lokalen Säureätiologie der Adrenalhyperglykämie auf Grund des Sodaversuchs noch lange nicht berechtigt erscheint. Alle angeführten „Tatsachen lassen sich mit der Annahme von Lesser, daß die Adrenalinwirkung auf einer Erhöhung der Wirksamkeit der Leberdiastase beruht, sehr wohl in Einklang bringen, etwa im Sinne von Langfeldt, der annimmt, daß die für die Wirkung der Leberdiastase optimael H-Ionenkonzentration, die sonst weit höher steht als die im Organismus herrschende, durch Adrenalin gegen den Neutralpunkt zu verschoben wird. Eine verstärkte Glykogenmobilisierung wäre also dann möglich, wenn entweder die H-Ionenkonzentration im Organismus gegen das Optimum der Leberdiastase zu verschoben wird (Glykogenmobilisierung durch Säure), oder wenn das Optimum der Leberdiastasen sich der H-Ionenkonzentration des Organismus nähert (Glykogenmobilisierung durch Adrenalin). Umgekehrt würde der Zusatz von Alkali zur adrenalinhaltigen Durchspülungsflüssigkeit die H-Ionenkonzentration von dem durch Adrenalin zwar ebenfalls herabgesetzten Optimum der Leberdiastase doch wieder entfernen und daher die Glykogenmobilisierung hemmen. Für den Fall, daß sich diese zum Teil in vitro, zum Teil in der Kaltblüterleber gewonnenen Resultate, auf den Gesamtorganismus des Warmblüters übertragen lassen würden, ließen sich die oben erwähnten Underhillschen Resultate in analoger Weise erklären" (Kornfeld und Elias)[2]).

[1]) Vgl. dazu die Befunde von Macleod, der umgekehrt nach Sodainfusion die stärkste Senkung des Blutzuckers in dem aus der Leber entströmenden Blut nachweisen konnte.

[2]) Licht in diese Verhältnisse werden vielleicht entsprechende Untersuchungen bringen, die die Reaktionsbreite, in der das neuentdeckte Insulin allein und in Kombination mit andern Fermenten noch wirksam ist, feststellen. Vgl. z. B. die Arbeit von Piper, Mattill und Murlin: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, Nr. 7, p. 413. Zit. nach dem Zentralbl. f. inn. Med. (Anm. während der Korrektur.)

Jedenfalls ist aber die Adrenalinwirkung auf den Kolhehydratstoffwechsel nach dem Vorausgegangenen von der Reaktion des Milieurs sehr abhängig und ebenso die durch Thyreojodinzusatz potenzierte Wirkung des Adrenalins, die dann in der Konzentration 1:500000 deutlich glykogenmobilisierend wirkt, und zwar mit einem Optimum, das schon im alkalischen Bereich bei $p_H = 8,0$ (Langfeldt) liegt.

Über die Reaktionsverhältnisse des Blutes bei der Piqûre gibt es im Gegensatz zur Adrenalininjektion nur wenige Angaben. M. Foà und Z. Gatin Grucewska hatten an Hunden und Kaninchen nach der Piqûre eine geringe „Säuerung" gefunden. Der Urin gewann bald nach der Operation eine immer zunehmende Acidität[1]). Über den Wert der verwendeten Methodik siehe das oben bei Adrenalin Gesagte.

In der letzten Zeit haben Kornfeld und Sammartino gasanalytische Untersuchungen an Kaninchen nach der Piqûre angestellt und nur ein geringes Absinken der Alkalireserve, die jedoch zum Teil durch die Operation zu erklären war, festgestellt. Die Milchsäurebestimmungen in der Leber (Sammartino) ergaben erhöhte, aber immerhin geringere Werte, als sie nach Adrenalininjektion gefunden worden waren.

Experimenteller Pankreasdiabetes. Ziemlich einheitlich wurde festgestellt, daß intravenöse Sodainfusion die Glykosurie des pankreaslosen Hundes vermindert, ohne den Blutzucker zu verändern (Murlin und Kramer). Auch peroral zugeführt, setzen genügend große Sodadosen die Glykosurie des pankreaslosen Hundes herab, während verdünnte Salzsäure die Pankreasglykosurie steigert, ohne die Hyperglykämie zu beeinflussen (s. oben die Wirkung kleiner Säuredosen in den Versuchen von Elias). Nach Langfeldt führt an dem nicht vollkommen pankreasfreien Hund eine Steigerung der (H^+) im Pfortaderblut zu einer intensiven Glykogenolyse.

Um den Verbleib des durch Herabsetzung der Glykosurie nach Sodadarreichung gesparten Zuckers festzustellen, wurden zahlreiche Versuche angestellt. Er ließ sich nachweisen, daß er nicht etwa auf irgendeinem abnormen Weg, im Speichel, (von Carlson und Ryan beschrieben), durch den Magendarmtrakt (Kleiner), den Körper verläßt (von nicht in Betracht kommenden Mengen abgesehen [Murlin, Kramer und Marker], ferner daß er auch nicht als Glykogen aufgespeichert wird, denn eine Adrenalininjektion kann nach der Sodazufuhr keinen Extrazucker [aus der Leber] in den Harn treiben), sondern daß er nach der Sodazufuhr wenigstens nach imkompletter Pankreasexstirpation, wenn das Tier noch imstande ist, Zucker zu verwerten, wohl verbrannt wird; wenigstens schließen Murlin und Kramer aus der Steigerung des respiratorischen Quotienten nach Applikation von Soda oder Natronlauge auf eine stark vermehrte Oxydation des Zuckers. Freilich konnten sie das nach vollständiger Pankreasexstirpation nicht mehr nachweisen. Murlin hat dann später mit Sweet den Harn von Hunden, an denen zugleich mit der Pankreasexstirpation auch der Pylorus abgebunden worden war, während der ersten 24 Stunden zuckerfrei gefunden und ebenso hat er bei 4 von 5 Hunden, an denen er eine Magen- und eine Pankreasexstirpation gleichzeitig vorgenommen hatte, keine oder nur

[1]) Nach den Untersuchungen von Kornfeld und Sammartino bleibt der Harn alkalisch.

eine kaum in Betracht kommende Glykosurie beobachten können. Die Forscher nehmen an, daß eine der wichtigsten Funktionen des Pankreas die Produktion von Alkali ist, das am normalen Tiere die im Magen produzierte Salzsäure im Bereiche des Duodenums neutralisiert und nur dadurch verhindert, daß die Salzsäure im Darm resorbiert wird, auf dem Blutweg in die Leber gelangt und diese ihrer Glykogenvorräte beraubt, während das durch die Salzsäuresekretion des Magens im Blut freiwerdende Alkali durch die Niere den Körper verläßt. Die Autoren beziehen sich auch auf Versuche von Patterson und Starling, die die Versuche von Knowlton und Starling und die noch früheren von Porges und Salomon auf anderem Wege nachgeprüft haben (vgl. auch die Versuche von Crickchank and Patterson) und ebenso wie diese nach Pankreasexstirpation ungestörte Zuckerverbrennung gefunden haben. Diese Versuche, die seither einer eingehenden Besprechung bereits unterzogen wurden (vgl. v. Noorden: „Der Diabetes" S. 238 u. ff.), deutet Murlin in dem Sinne, daß die Säureüberflutung der Leber einen integrierenden Faktor in der Pathogenese des Pankreasdiabetes darstellt, der nach Ausschaltung des Magens ausbleibt. „It is not impossible, that the pancreatic hormone, through which the latter function is discharged, may prove to be a peculiarly adapted alkali produced by the islands of Langerhans." Zur Erklärung des grundlegenden Autotransplantationsversuchs von Minkowsky müssen wohl Murlin und Sweet annehmen, daß das Alkali auf dem Blutweg noch rechtzeitig der Säurewirkung zuvorkommt. Diese Vorstellungen wirken wohl etwas befremdend. Überdies erscheint die Hyperglykämie nach Pankreasexstirpation bereits wenige Stunden nach der Operation: das herabgesetzte CO_2-Bindungsvermögen im Blut, das die Ursache der Hyperglykämie sein sollte, ist erst einige Tage später nachzuweisen. In den ersten zwei Tagen ist die Alkalireserve des Blutes sogar gesteigert (B. M. Hendrix und C. V. Crouter). Wenn dadurch die Hypothese von Murlin und Sweet fällt[1]), die von ihnen gefundenen Tatsachen bleiben von Interesse.

2. Diabetes mellitus. Unser Wissen über Störungen des Säurebasenhaushaltes bei Diabetes stützt sich

1. auf therapeutische Versuche mit Alkalidarreichung, während es begreiflicherweise vermieden wurde, beim Diabetes Säuren einzuführen, und

2. auf Untersuchungen der Störungen, die durch intermediär auftretende organische Säuren aus der Acetonkörpergruppe zustande kommen.

1. Bereits im Jahre 1902 haben Bendix und Bickel auf Alkalidarreichung eine zeitweilige Abnahme der Zuckerausscheidung bei Diabetes mellitus beobachtet, ohne eine besondere Erklärung für diese Erscheinung geben zu können. Ebenso konnte Underhill durch Zufuhr von 120 g $NaHCO_3$ pro Tag einen schweren Diabetiker, der seinem Beruf dauernd nachging, aglykosurisch machen.

Auch Toenissen hat bei zwei schweren Diabetikern auf Alkalizufuhr (60 bis 80 g pro die) eine vorübergehende aber deutliche Senkung des Blutzuckers bei

[1]) Neuerdings nach der Entdeckung des Insulins nicht mehr diskutabel. Übrigens wirkt das Insulin auch nicht auf den Säure-Basenhaushalt (Staub) des Normalorganismus. (Anm. während der Korrektur.)

gleichzeitiger Steigerung des Säurebindungsvermögens des Blutes (freilich nach der Titriermethode von Rohonyi bestimmt) beobachtet.

Ebenso konnten Murlin, Craver, Niles und Coleman durch Alkaligaben (1%ige Natroncarbonatlösung) 500 ccm pro die, die Hyperglykämie günstig beeinflussen und die Glykosurie oft deutlich verringern.

2. Das Coma diabeticum mit der Kußmaulschen großen Atmung galt seit den Untersuchungen der Naunynschen Schule vor allem von Magnus-Lewy, Minkowsky immer als der Typus einer intermediären Vergiftung mit Substanzen, die durch ihren Säurecharakter wirken. Naunyn definiert den Begriff Acidosis etwa folgendermaßen: Durch den abnormen Fettsäureabbau kreisen unvollständig aboxydierte, saure Zwischenprodukte, die β-Oxybuttersäure und die Acetessigsäure im Körper, die nicht genügend rasch ausgeschieden und unvollkommen durch Ammoniak resp. durch fixe Alkalien neutralisiert werden können (über Acetonämie und Koma siehe die Arbeiten von Magnus-Lewy und von Embden und seiner Schule und die zusammenfassenden Referate von Porges, Blum, Magnus-Lewy und Gigon). Durch die Alkaliverarmung und durch die Anhäufung von dysoxydablen Säuren käme es zu einer Verschiebung der Reaktion im Blut gegen die saure Seite und damit wäre der Anfang zu den „acidotischen“ Erscheinungen gegeben. Solche Vorstellungen schienen vollkommen gerechtfertigt durch die saure Reaktion des Harns, durch die außerordentlich große Menge von β-Oxybuttersäure im Harn und im Blut solcher Kranken (siehe die Berechnungen von Magnus-Lewy), durch die erhöhten Ammoniakwerte, sowie den hohen Ammoniakfaktor $\frac{\text{N in NH}_3}{\text{Gesamt N}}$ im Harn, durch die Ergebnisse der Mineralanalyse, die die Mobilisierung von fixen Alkalien (z. B. Gerhardt und Schlesinger) einwandfrei dartaten, endlich auch durch die Verarmung an CO_2 im Blut und in der Alveolarluft. Da sich überdies bei der ebenfalls zuerst von der Straßburger Schule (Walter, Schmiedeberg) studierten experimentellen Säurevergiftung ganz gleiche Veränderungen feststellen ließen, schienen unsere so fundierten Vorstellungen über das Coma diabeticum lückenlos zu sein.

Als Ehrmann und seine Schüler nachweisen konnten, daß man zur tödlichen Mineralsäurevergiftung viel mehr Säure benötigt als zur tödlichen Vergiftung mit β-Oxybuttersäure (3,2—2,6 g pro Kilogramm Tier), wurde neben der Säureschädigung noch ein spezifisch schädigendes Agens in den organischen Säuren angenommen. Auch über die Tatsache, daß Ehrmann dieselben Atmungserscheinungen nicht bloß mit dem Äthylester, sondern auch mit dem Natriumsalz[1]) der Buttersäure erzielt hat, während nach Verabreichung der gleichen Dosis von isobuttersaurem Natrium kein analoger Effekt eintrat, ist man ebenso wie über einige andere Arbeiten von A. Marx (siehe daselbst Literatur), Masel und Wilbur hinweggegangen.

Unter A. Loewys Leitung hat neuerdings Lynn Tschun-Nien diese Frage nochmals durch Versuche an Kaninchen, die mit Oxybuttersäure, Isobuttersäure, Salzsäure und Buttersäure vergiftet waren, untersucht, indem er die Kohlensäure-

---

[1]) Wilbur konnte mit freier β-Oxybuttersäure in keinem einzigen Fall ein typisches Koma auslösen und hält die salzartigen Verbindungen der β-Oxybuttersäure im Blut für das Koma auslösende Moment, nicht den Alkalimangel.

dissoziationskurve dieser Tiere bestimmt hat. Er fand bei allen Arten von Säurevergiftungen einen ähnlichen Verlauf der Kurve, der nur von dem Grade der Vergiftung abhängig ist. Doch das klinische Verhalten der vergifteten Tiere zeigte deutliche Unterschiede, indem nur nach Buttersäure- und Oxybuttersäurevergiftung die Tiere in einen komatösen Zustand verfielen und schliefen. Nach Salzsäure und Isobuttersäure kommt es nicht zu einem deutlichen Koma. Er kommt zu dem Schluß: „Im Coma diabeticum hätten wir also eine Säurevergiftung des Körpers zu sehen, bei der jedoch der komatöse Zustand nicht auf Rechnung der Säureanhäufung überhaupt zu setzen ist, vielmehr abhängig ist von der Natur der hierbei in überwiegendem Maß gebildeten Säure, nämlich der Oxybuttersäure[1]).“

Auch mit gasanalytischen Methoden wurde diese Frage untersucht. Aus der großen Zahl von Arbeiten über dieses Thema seien zum besseren Verständnis der Entwicklung dieser Frage einige genannt.

Nachdem Beddard, Pembrey und Spriggs als erste (1903, 1908) bei Diabetikern z. T. mit der damals noch jungen Methode von Haldane (1905) eine Herabsetzung der Kohlensäurespannung in der offenen Alveolarluft nachgewiesen und ihre Beziehungen zur Ammoniakausscheidung usw. studiert hatten, haben Porges, Leimdörfer und Markovici (1911) mit der von ihnen zu diesem Zwecke in die Klinik eingeführten Pleschschen Sackluftmethode die Kohlensäurespannung der geschlossenen Alveolarluft, also des venösen Blutes in den Lungenarterien bestimmt und die Veränderungen der Kohlensäurespannung bei einer größeren Zahl von Diabetikern in verschiedenen Stadien und unter verschiedenen Ernährungsbedingungen untersucht. Auch sie fanden bei schweren Diabetikern eine herabgesetzte Kohlensäurespannung der Alveolarluft, die bis zu einem gewissen Grad von der Intensität der Säurevergiftung, wie sie sie durch Ammoniakanalyse im Harn feststellten, abhängig schien. Mit zunehmender Ammoniakausscheidung sank meistens die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft, wenn auch ein ganz konstantes Verhalten aus ihrer Tabelle nicht hervorgeht. Da sie auf Zufuhr von 50 g Soda eine Erhöhung der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft schwerer Diabetiker gefunden hatten, glaubten sie daraus schließen zu dürfen, daß die pathologische Herabsetzung der Kohlensäurespannung „nur die Folge der Säuerung sein“ könnte. So kommen die Autoren zu dem Schluß: „Es läßt sich somit aus der Kohlensäurespannung in objektiver Weise ersehen, ob der Zustand der Acidosis gefahrdrohend ist, ob eine Sodazufuhr genügt hat. Sie ist demnach ein Indikator für unser therapeutisches Handeln.“

Zwei Jahre später hat H. Straub mit der Haldanaschen Methode dieselben Verhältnisse an 33 Diabetikern untersucht und zwar mit demselben Resultat: Verhältnisse und Bedingungen, die die Acetonämie steigern, setzen die CO_2-Spannung in der Alveolarluft herab und umgekehrt Herabsetzung der „Acidose“ erhöht die Kohlensäurespannung. Entziehung der Kohlenhydrate z. B. setzt die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft herab, Einfuhr von Soda erhöht

[1]) Bei Vergiftungen mit Buttersäure, die intermediär zu Oxybuttersäure oxydiert wird, wurden übrigens neuerdings auch morphologische Veränderungen im Zentralnervensystem festgestellt. Lucibelli fand an Tieren, denen er 20%ige Buttersäure subarachnoidal (5 ccm) und intraperitoneal (20 ccm) injizierte und die infolge der Vergiftung starben, ödematöse und atrophische Veränderungen in den Nervenzellen der Medulla oblongata.

sie usw. Die niedrigsten Werte findet Straub beim Coma diabeticum, und zwar bis 11 mm Hg. Kenneway, Pembrey und Poulton, die im übrigen dieselben Befunde erheben konnten, berichten sogar über einen Diabetiker im Koma mit einer CO_2-Spannung in der Alveolarluft von 8,7 mm Hg[1]).

Fridericia hat dann in eingehenden Untersuchungen ebenfalls mit der Haldaneschen Methode an Diabetikern die Beziehungen zwischen Ammoniakausscheidung und Kohlensäurespannung in der Alveolarluft so gesetzmäßig gefunden, wie Hasselbalch an Gesunden zwischen Kohlensäurespannung und Säuregrad des Urins. Fridericia hat später einen bequemen Apparat zur Kohlensäureanalyse angegeben und die Bestimmung der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft für die Beurteilung der Intensität der Acidose empfohlen (vgl. auch die Zahlen bei Lauritzen und die mit Fridericias Apparat erhaltenen Werte von Poulton).

Inzwischen waren aber auch mit der Gaskettenmethode, die die aktuelle Reaktion des Blutes angibt, Untersuchungen freilich zuerst mit unzureichender Technik gemacht worden (Analyse des Blutserums ohne entsprechende Kautelen usw.). Benedict sowohl wie Rolly finden aber bei Diabetikern auch mit abnorm hoher Säureproduktion eine neutrale Reaktion im Serum und nur im Koma (auch Kreibich) eine erhöhte H-Ionenkonzentration. Freilich waren von Farkas und Scipiades bei zwei Gebärenden noch niedrigere OH-Ionenkonzentrationen gefunden worden ($0{,}2$ und $0{,}4 \times 10^{-7}$). Auch Rolly selbst hat an anderer Stelle über abnorm niedrige OH-Werte in der Agonie berichtet. Masel, der mehrere präkomatöse Diabetiker untersucht hat, findet nur einmal unmittelbar vor dem Exitus eine abnorm hohe H-Ionenkonzentration (gleich $0{,}78 \times 10^{-7}$) und da er auch in dem durch Säure experimentell hervorgerufenen Koma am Kaninchen keine Änderung der H-Ionenkonzentration feststellen konnte, kommt er zu dem Schluß, „daß ein Überschuß von freien Säuren im Blut nicht vorhanden ist".

Auch D. van Slyke, E. Stillman und Gl. Cullen nehmen 1915 an, daß die H-Ionenkonzentration selbst beim acidotischen Diabetiker normal ist, beweisen aber die herabgesetzte Alkalireserve 1. durch Bestimmungen der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft nach der Methode von Fridericia, 2. durch die Kohlensäurekapazität des Oxalatplasmas, 3. durch vergleichende Bestimmungen der H-Ionenkonzentration im normalen und im diabetischen Plasma nach Zusatz gleicher, bestimmter Salzsäuremengen. Während das normale Plasma dann eben noch bei normaler H-Ionenkonzentration steht, ist die H-Ionenkonzentration des schon durch die dysoxydablen Säuren in einem Reservealkali sehr verarmten Diabetikerplasma gestiegen.

Barcroft, ferner Hasselbalch konnten sogar in einigen Fällen bei plötzlichem Entzug der Kohlenhydrate in der Nahrung und darauf rasch ansteigender Acetonämie eine Verschiebung der Reaktion gegen die alkalische Seite zu feststellen. Vgl. auch Hasselbalch und Gammeltoff.

Fassen wir die angeführten Tatsachen kurz zusammen, so findet sich bei der „diabetischen Acidose"

1. eine herabgesetzte Alkalireserve im Blut,

[1]) F. Kornfeld hat bei komatösen Diabetikern CO_2-Spannungen von 7 mm Hg gefunden.

2. eine herabgesetzte Kohlensäurespannung in der Alveolarluft,
3. eine im allgemeinen normale Blutreaktion, die erst kurz vor dem Tode sich gegen die saure Seite zu verschiebt,
4. eine erhöhte Acidität des Harns und ein erhöhter Ammoniakfaktor.

Wie bereits oben auseinandergesetzt, wurden in Übereinstimmung mit dem Bilde der Waltherschen Säurevergiftung die Punkte 1, 2, 4 als Argument für die Vorstellung angeführt, daß auch das Coma diabeticum durch den Säurecharakter der intermediär gebildeten Gifte bedingt sei. Inzwischen haben sich aber unsere Vorstellungen durch die große Zahl der neueren Arbeiten auf dem Gebiete (Haggard und Henderson, Haldane, Underhill, Yandell Henderson, Henderson und Underhill u. v. a.) so weit geändert, daß jedes dieser Beweisstücke auf seinen Wert neuerlich zu untersuchen ist. Die erhöhte Acidität des Harns und der erhöhte Ammoniakfaktor (4) beweisen natürlich nur, daß Säuren in erhöhtem Ausmaß entstehen und ausgeschieden werden, aber natürlich nicht, daß der Säurecharakter der Acetonkörper ursächlich mit dem Krankheitsbild verknüpft ist. Was die verminderte Alkalireserve anlangt (1), so wissen wir, daß es sich bei jeder Überventilation, die zu einer Herabsetzung der Kohlensäurespannung führt, findet, auch dann wenn eine Säurewirkung gar nicht in Betracht kommt, wie z. B. bei beginnender Narkose (Underhill). In dem Fall handelt es sich um eine kompensierende Maßnahme des Organismus zur Wiederherstellung der durch die verstärkte Atmung anfänglich gegen die alkalische Seite zu verschobenen Blutreaktion (vgl. oben Hasselbalch). Die herabgesetzte Kohlensäurespannung in der Alveolarluft (2) ist nur die Konsequenz der Überventilation und besagt nichts über ihre Ursache. Aus der normalen Blutreaktion (3) ergibt sich natürlich nichts anderes, als daß der Organismus noch über eine vollkommen ausreichende Regulation verfügt.

Jedenfalls berechtigt heute keines der vorhandenen Beweisstücke mehr zu der Schlußfolgerung, daß das wirksame Agens beim Koma im Säurecharakter der Acetonkörper zu suchen ist. Andererseits können sie natürlich eine solche Auffassung auch nicht widerlegen. Die Entscheidung dieser Frage muß durch andere Tatsachen gebracht werden. Zunächst wäre es wichtig festzustellen, wie sich die Blutreaktion bei einem raschen Eintritt von Acetonämie zu Beginn gestaltet, wo vielleicht die Neutralitätsregulation die eintretenden Reaktionsveränderungen noch nicht vollständig beseitigt hat. Das vorliegende Material reicht in diesem Punkt noch nicht aus, nur die vereinzelten Befunde von Hasselbalch sprechen gegen die Vorstellung einer Säurevergiftung, bei der ja zumindest im Beginn eine Erhöhung der H-Ionenkonzentration zu erwarten wäre. Ein anderer Weg würde darin bestehen, die Wirkung der Acetonkörper bei gleichzeitiger Einführung der entsprechenden Alkalien zu untersuchen, wie es auch gemacht wurde (siehe oben Seite 233). Aus diesen Tierversuchen ergibt sich, wie wir gesehen haben, daß die zum Koma führende Wirkung der Acetonkörper nicht an ihren sauren Charakter gebunden ist. Auch im Menschen lassen sich durch größte Sodagaben, die genügen, um den Harn dauernd alkalisch zu halten, das Eintreten des Komas nicht vermeiden (v. Noorden)[1]).

[1]) Allerdings kann in solchen Fällen über die Acetonkörperkonzentration in den Körperzellen — und darum handelt es sich ja — nichts Bestimmtes festgestellt werden.

Freilich ist es nicht zu leugnen, daß die Sodatherapie, vor allem die Sodainfusion oft günstig auf die Krankheitserscheinungen eines subkomatösen Patienten einwirkt. Das könnte man sich vielleicht dadurch erklären, daß es für den Moment zu einer Verdünnung des stark acetonkörperhaltigen Blutes kommt, ferner daß meistens eine starke Diurese nach der Infusion sich einstellt, die eine große Menge von Acetonkörpern aus dem Organismus ausschwemmt. Daß dies in Betracht zu ziehen ist, lehrt die oft recht günstige Wirkung von Kochsalzinfusionen. Bei der Alkaliinfusion kommt aber noch hinzu, daß durch die Natriumzufuhr die dysoxydablen Säuren als Natriumsalze und daher leichter ausgeschieden werden können. (Vgl. den Fall Czapski, bei dem erwiesenermaßen nicht unbedeutende Mengen von freier Oxybuttersäure ausgeschieden wurden.) Der zu Überventilation führende Reiz im Atemzentrum wird dadurch abgeschwächt. Schließlich wird auch durch die Flüssigkeitszufuhr in die Blutbahn der Blutdrucksenkung, die infolge der Überventilation eintritt, entgegengearbeitet.

Heute dürfen wir die Erscheinungen der Acetonämie und des Komas nicht für eine Auswirkung des Säurecharakters der Acetonkörper halten, müssen sie vielmehr auf eine spezifische Giftwirkung dieser ätherlöslichen Säuren (Ehrmann, Tschun-Nien, Wilbur), auch des Acetons selbst zurückführen. Allerdings dürften die großen Anforderungen an die säureregulierenden Apparate, vor allem die Nieren, ferner die Ausschwemmung so großer Mengen fixer Alkalien auch nicht ohne Bedeutung für den erkrankten Organismus sein.

D. Zusammenfassung.

Wollen wir uns nun über den Einfluß des Säure-Basenhaushaltes auf den normalen und auf den pathologischen Kohlenhydratstoffwechsel ein richtiges Bild machen, so wird es zunächst notwendig sein, sich über alle Faktoren klar zu sein, die den normalen Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels gewährleisten. Erst dann wird es möglich sein, sich auf Grund des im vorstehenden beigebrachten Materials die Einwirkung von Säure und Alkali auf einen oder den anderen Faktor auszuschließen oder festzustellen, kurz, sich über die bereits sicher erwiesenen oder wenigstens wahrscheinlich gemachten Angriffspunkte von Säure- und Alkaliwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel Rechenschaft abzulegen.

Damit das Zuckerniveau innerhalb der physiologischen Schwankungen im Blut stabilisiert bleibt, ist es notwendig, daß der Zuckerzufluß ins Blut und der Zuckerabfluß in die Gewebe (resp. der Zuckerverbrauch) einander die Wage halten. Würde nur der eine oder der andere Vorgang alteriert, so müßte das Blutzuckerniveau sinken oder steigen. Die Eigenheit des Organismus, eine Veränderung in der einen Richtung durch eine kompensierende Veränderung in der anderen Richtung auszugleichen, nennt man Blutzuckerregulation (über diese noch immer nicht geklärte Frage siehe das ausgezeichnete Referat von L. Pollak: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 23).

A. Der Zuckerzufluß ins Blut erfolgt entweder (I) durch Resorption von Kohlenhydraten oder (II) durch Mobilisierung von Glykogenvorräten. Da die oben beschriebenen Wirkungen sich nicht von der Art der Kohlenhydratzufuhr abhängig zeigten und auch ohne Kohlenhydratzufuhr beobachtet wurden, so

ist ihr Angriffspunkt nicht an der Stelle der Kohlenhydratresorption anzunehmen und es erübrigt sich hier die Besprechung der Resorption.

II. Bei der Glykogenmobilisierung unter physiologischen Bedingungen können von außen 1. humorale Reize von Inkreten, 2. nervöse Reize von irgendeiner Stelle des Nervensystems, innerhalb der Zelle aber 3. Veränderungen an der Zellmembran, 4. Veränderungen der Innenstruktur der Zelle, 5. Veränderungen in der Wirksamkeit der cellulären diastatischen Fermente eine Rolle spielen.

B. Beim Zuckerabfluß in die Gewebe kommt zunächst

III. die Speicherung von Zucker in Form von Glykogen in Betracht. Bei dieser Glykogenstapelung können wieder, abgesehen von der Massenwirkung von außen 1. humorale Reize von inneren Drüsen, 2. nervöse Reize (für deren Bestehen man freilich bisher keinerlei sichere Anhaltspunkte hat), 3. innerhalb der Zellen Vorgänge an der Zellmembran, 4. Veränderungen in der Innenstruktur der Zelle, 5. Veränderungen der Wirksamkeit der glykogenbildenden Fermente (?) von Einfluß sein.

IV. Kommt der Zuckerverbrauch in Betracht, der sich entweder im Blut (1) Hämoglykose oder (2) in den Zellen abspielt. Über diese Vorgänge sind wir noch so wenig orientiert, daß eine weitere Spezifizierung der wirksamen Faktoren bei diesen Prozessen überflüssig ist.

Für unsere Frage käme noch theoretisch die Beeinflussung der noch ganz dunklen Vorgänge, die Zuckerzufluß (A) und Zuckerabfluß (B) für das Blut regulieren, in Betracht (C).

Tabelle 3.

Auf den Blutzucker wirksame Faktoren und ihre Beeinflußbarkeit durch Reaktionsverschiebungen.

I. Kohlenhydratresorption	II. Glykogenmobilisierung (+)	III. Glykogenstapelung (+ ?)	IV. Zuckerverbrauch:
	von außen:	von außen:	1. im Blut (Hämoglykolyse), (+ ?)
	1. humorale Reize (+ ?), Inkrete,	1. humorale Reize (?), Inkrete,	
	2. nervöse Reize (+ ?);	2. nervöse Reize (?);	
	innerhalb der Zelle:	innerhalb der Zelle:	2. in den Zellen. (+ ?)
	3. Veränderungen an der Zellmembran (+ ?),	3. Veränderungen an der Zellmembran (?),	
	4. an der inneren Zellstruktur (?),	4. an der inneren Zellstruktur (?),	
	5. an der Wirksamkeit der diastatischen Fermente (+).	5. an der Wirksamkeit der glykogenbildenden Fermente (?).	
A. Zuckerzufluß in das Blut.		B. Zuckerabfluß aus dem Blut.	

C. Hypothetische Regulationsfaktoren.

Normaler Kohlenhydratstoffwechsel.

Wir wollen nun die in Betracht kommenden Angriffspunkte, wie sie im obigen Schema zusammengefaßt wurden, einzeln besprechen[1]). Ein Einfluß von Säure und Alkali auf den Zuckerzufluß durch Glykogenmobilisierung A II besteht gewiß. Denn werden die Glykogenvorräte vorher durch Strychnin entleert (Elias: Säurediabetesversuch 8), kommt es kaum mehr auf Salzsäurezufuhr zu einer Hyperglykämie, die aber sofort erscheint, wenn man nach den Strychninkrämpfen und vor der Säurevergiftung wieder Kohlenhydrate zugeführt hat. Aus den zitierten Versuchen an überlebenden Organen und an isolierten Froscheiern ergibt sich, daß auch bei Ausschluß von Inkreten (A, II, 1) die saure Reaktion der Durch- oder Umspülungsflüssigkeit eine glykogenmobilisierende Wirkung hat. Dadurch läßt sich aber doch nicht ausschließen, daß eine Einwirkung auf Inkrete im Organismus daneben eine Rolle spielt, es wäre z. B. immer noch möglich, daß wenn eine physiologische Blutzuckerregulation durch Adrenalin besteht, diese durch Säurewirkung auf das Adrenalin im Sinne einer Glykogenmobilisierung durch Alkaliwirkung im entgegengesetzten Sinn beeinflußt wird. Siehe darüber und über Pankreasdiabetes später bei „Pathologischer Kohlenhydratstoffwechsel". Jedenfalls zeigen Nebennieren nach Säurevergiftung in ihrem histologischen und färberischen Verhalten keine Veränderungen.

Was die Beeinflussung der Glykogenmobilisierung durch Einwirkung der Säure auf die Innervation der Zellen betrifft (II, 2), so gilt auch hier das oben Gesagte: die Säuremobilisierung des Glykogens kommt auch ohne Einwirkung auf die Innervation der Zellen zustande (nach Durchschneidung der Nervi splanchnici an isolierten Organen und an einzelligen, bei denen auch eine Reizung der Nervenendigungen ausgeschlossen ist). Trotzdem ist aber überdies eine Einwirkung der zugeführten Säure auf dem Wege des Nervensystems durch die Versuche von Fröhlich und Chiari nahegelegt, da diese Autoren eine stärkere Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems nach Säurezufuhr auf anderen Wegen nachweisen konnten. Dazu kommt noch, daß Säure in bestimmten Konzentrationen die Gefäße zu erweitern vermag und daß nach der Erfahrung von englischen Autoren eine größere Blutfülle eine Glykogenmobilisierung begünstigt. (Vgl. die Arbeiten von E. Neubauer, ferner von Mautner und Pick.)

Die Einwirkung der Säure auf Zellmembranen und auf die innere Zellstruktur (Punkt II, 4 und 5) läßt sich am besten gemeinsam besprechen. Den sicheren Boden der Tatsachen müssen wir freilich dabei verlassen. Daß die Zellmembran bei der Glykogenmobilisierung eine Rolle zu spielen scheint, dafür sprechen die histologischen Befunde von Meixner an plötzlich Verstorbenen, von Hofmeister an Tieren nach der Piqûre. Beide Autoren konnten färberisch Glykogenschollen in den Blutgefäßen, also außerhalb der Zellen nachweisen. Hofmeister spricht von einer Glykogensekretion der Leberzelle. Hofmeister findet „die Ähnlichkeit dieser ‚inneren Sekretion' mit der ‚echten

[1]) Bei der getrennten Behandlung der Beeinflußbarkeit von Glykogenmobilisierung und Stapelung ergeben sich, wie aus dem Text ersichtlich wird, gewisse Schwierigkeiten. Faßt man aber die beiden Vorgänge als die entgegengesetzten Phasen einer reversibeln Reaktion auf, deren Gleichgewicht durch verschiedene Faktoren nach der einen oder andern Richtung verschoben wird — Beispiele dafür gibt es in der Chemie genug —, so fallen diese Schwierigkeiten in der Darstellung fort. Trotzdem wurde die andere Darstellungsweise gewählt, um die großen Lücken in unserem Wissen klar hervortreten zu lassen.

Absonderung' recht vollkommen. Es fehlt weder die Sekretbildung in den Drüsenelementen, noch die gesteigerte Blutzufuhr und Lymphbildung während der Absonderung, noch auch die Beeinflußbarkeit des gesamten Vorganges, sei es durch das Nervensystem, sei es durch ein Hormon".

Bei Säuredurchspülung an überlebenden Schildkrötenlebern konnte Glykogen in der Durchspülungsflüssigkeit nachgewiesen werden (Elias). Dem Einwand von Pollak und Fröhlich, daß es sich in diesen Versuchen wohl um Glykogen aus zerstörten Leberzellen handelt, kann man wohl entgegenhalten, daß die in der Durchspülungsflüssigkeit wiedergefundenen Glykogenwerte viel zu groß sind. Sie betragen immer ein Viertel, oft auch mehr des auf der Seite der Säuredurchspülung nachgewiesenen Glykogenverlustes.

Entweder wird also die Zellmembran unter besonderen Umständen für Glykogen durchlässig und die Säureeinwirkung wirkt in diesem Sinn begünstigend oder wird, wie oben auseinandergesetzt wurde, Glykogen vielleicht neben Zucker gegen die höhere Säurekonzentration im Sinne einer Kataphorese durch die Membran durchgetrieben. In diesem Sinne ist zur Erklärung der Wirkung die Annahme des Eintritts von Säure und Alkali in das Zellinnere nicht nötig. Nehmen wir aber eine Änderung der Reaktion im Zellinnern an, dann wäre die Vorstellung möglich, daß die danach eintretende Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels ihre Ursache in einer Veränderung der Zellstruktur hat, etwa im Sinne der Vorstellungen von Hofmeister und Lesser, die annehmen, daß die Fermente und ihre Substrate an verschiedenen Stellen in der Zelle in verschiedener Konzentration untergebracht sind. Eine Veränderung der Durchlässigkeit der hypothetischen Zwischenwände, die durch Veränderungen der (H^+) eintreten dürfte, müßte dann zu wesentlichen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels führen. Veränderungen in der Reaktion im Innern der Zelle sind allerdings in diesem Zusammenhang noch nicht nachgewiesen, aber sehr wohl denkbar. Die Möglichkeit der Hofmeisterschen Vorstellungen über die Struktur der Zelle erscheint gestützt durch die Modellversuche von Spiro, nach denen innerhalb einer Zelle an verschiedenen Stellen verschiedene Ionenkonzentrationen möglich sind.

Jedenfalls haben wir über die Rolle von Veränderungen der Zellmembran und Zellstruktur bei der Wirkung von Säure und Alkali auf die Glykogenmobilisierung nichts Bestimmtes feststellen können. Das geringe vorliegende Tatsachenmaterial gestattet bisher nur vage Vermutungen.

Günstiger ist es mit unserem Wissen über den Einfluß von Reaktionsveränderungen auf diastatische Prozesse (in Punkt II, 5) bestellt. Es ist festgestellt, daß wenigstens in vitro Erhöhungen der H-Ionenkonzentration in bestimmten Grenzen die glykogenspaltenden Prozesse begünstigt, Herabsetzung der H-Ionenkonzentration in bestimmten Grenzen den glykogenspaltenden Prozeß hemmt. Vgl. auch die Versuche von Detmer, Kjeldahl, Müller-Thurgau und Schierbeck, ferner Chittenden and Griswold, Chittenden and Ely und Nasse, vor allem Tabelle 2 auf S. 220.

Daß auch die Glykogenstapelung (B. III) durch Reaktionsveränderungen beeinflußt wird, ist bereits dadurch nahegebracht, daß die Glykogenneogenese auf Zuckerzufuhr einer Glykogenmobilisierung weicht, wenn mit Zucker Säure eingeführt wird (Elias, Lesser), doch wäre es trotzdem sehr wohl möglich, daß die Glykogenstapelung ungeschwächt funktioniert, aber durch

die um das Vielfache überwiegende Glykogenmobilisierung im Endeffekt verdeckt wird. Der Beweis, daß Säure die Glykogenstapelung hemmt, wird daher nur schwer zu erbringen sein. Dasselbe gilt für die Glykogenstapelung durch Alkalizufuhr (Schildkrötenversuche von Pollak und Fröhlich, von Elias, Hefeversuche von Elias und Weiß).

Was die Beeinflussung der humoralen und nervösen Reize in ihrer Wirkung auf die Glykogenstapelung durch Säure und Alkali betrifft, so galt es bereits lange als wahrscheinlich, daß das Pankreasinkret zur Glykogenneogenese notwendig ist (Minkowsky, de Mayer, Borchardt, Höckendorf, Langfeldt). Durch die neuen experimentellen und klinischen Erfahrungen mit Insulin erscheint dies sichergestellt. Über den Einfluß von Säure oder Alkali auf diesen Vorgang wissen wir nur durch die Versuche von Macleod, daß bei Alkalizufuhr die Blutzuckerdifferenz zwischen Portal- und Cavavenenblut ganz besonders zunimmt, wobei das der Leber entströmende Blut den tiefsten Blutzuckerwert zeigt. Danach zieht bei Alkalizufuhr die Leber viel mehr Zucker aus dem Blut als die anderen Organe. Die hohen Glykogenwerte in der Leber nebennierenloser Hunde (Porges) dürften vielleicht nicht auf erhöhter Glykogenstapelung, sondern auf verringerter Glykogenmobilisierung nach dem Ausfall der Nebennieren beruhen (s. Adrenalin S. 229).

Nichts ist uns von einer Beeinflussung der Glykogenstapelung durch Säure und Alkali auf nervösem Wege bekannt.

Untersuchungen über den Einfluß einer Reaktionsverschiebung auf die Glykogenstapelung durch Veränderungen der Zellmembran (III, 3) und der Zellstruktur (III, 4) liegen nicht vor, werden aber immer denselben Schwierigkeiten gegenüberstehen wie oben in Punkt B III angedeutet ist. Während uns aber hier die Versuchsanordnung von Lesser vielleicht einmal zu einem Resultat führen kann, ist uns die Lösung der Frage des Einflusses von Säure und Alkali auf die Wirksamkeit des glykogenbildenden Ferments (III, 5) derzeit noch nicht möglich.

Die Schätzung des Zuckerverbrauchs im lebenden Gesamtorganismus (IV) ist uns nur durch den ganz unsicheren Schluß aus dem respiratorischen Quotienten möglich. Dieser ist aber abgesehen von der Kohlenhydratverbrennung noch von so vielen anderen Faktoren abhängig, daß bereits unter physiologischen Bedingungen diesem Schluß keine große Beweiskraft zugebilligt werden kann. Für die Verhältnisse, wie sie die Säurevergiftung schafft, bei denen sich die anderen Faktoren in nicht vorauszusehender Weise qualitativ und quantitativ ändern, wird die Deutung des Resultates fast unmöglich. Bei Säurevergiftung wird, wie bei jeder Herabsetzung der Alkalireserve oder der CO_2-Spannung im Blut, mehr Kohlensäure durch die Lunge abgegast werden müssen, als in dieser Zeitperiode produziert wird, da der CO_2-Bestand des Organismus abnimmt. Dadurch muß der respiratorische Quotient in dieser Zeitperiode kolossal, eventuell auch weit über 1 ansteigen. Ein Rückschluß auf vermehrte Kohlenhydratverbrennung ist daraus nicht zu ziehen. Nach den Untersuchungen von Chvostek jun. an säurevergifteten Kaninchen beträgt pro Kilogramm Tier (Tier C und B) und Stunde der O_2-Verbrauch 522, 3 ccm, die CO_2-Produktion 369,5 ccm, der respiratorische Quotient 0,709.

Übersichtlicher gestalten sich die Verhältnisse, wenn wir den Einfluß einer Reaktionsänderung auf den Zuckerverbrauch im Blut (Hämoglykolyse) IV, 1 und den Zuckerverbrauch im Gewebe getrennt betrachten. Die Hämoglykolyse (IV, 1), die schon mit Rücksicht auf die Aufklärung der Theorie des Diabetes von jeher eifrig studiert wurde (z. B. Lepine und Boulud, Cohnheim, Rahel Hirsch, Embden und seine Mitarbeiter), nimmt nach den jüngsten Vitrountersuchungen von Bürger in acetonämischem Blut ab und ist in hohem Maß von der Leukocytenzahl abhängig. Wenn Aceton im Blut die Hämoglykolyse hemmt, so kann das wieder an der herabgesetzten Alkalireserve liegen (vgl. die in diesem Sinne sprechenden Resultate von Rubino und Varela), aber auch an irgendwelchen Qualitäten des Acetons (z. B. an der Ätherlöslichkeit). Liegt es an der herabgesetzten Alkalireserve, dann könnte auch die herabgesetzte Hämoglykolyse einen wenn auch geringen Teil der Blutzuckersteigerung nach Säuredarreichung erklären. Umgekehrt könnten die Befunde von Macleod, daß durch ein alkalisches Medium die Umwandlung von Zucker in Milchsäure gesteigert wird, einen Teil der durch Alkali erzeugenden Hypoglykämie verständlich machen.

Die Frage des Zuckerverbrauchs in den Geweben (IV, 2) ist wohl am besten am überlebenden Organe oder an Einzelligen zu studieren (Grube, Popper und Freund, Masing, Freise, Barrenscheen, O. Loewi, Wilenko, Neukirch, Rona). Wie wir aus dem oben Angeführten erkennen konnten, sind die Gewebe im alkalischen Milieu imstande, größere Mengen von Zucker zum Verschwinden zu bringen, wobei aber die Lösung der Frage, wieviel von dem Zucker als Glykogen angehäuft wurde, nicht beantwortet ist. Gesamtkohlenhydratbilanzen im Gewebe, denen freilich, wie jüngst erst Laquer wieder betont hat, große Fehler anhaften, ohne die aber die Frage des Zuckerverbrauchs im Gewebe nicht zu lösen ist, stehen noch aus.

Ob Reaktionsverschiebungen auf die noch hypothetischen Regulationsfaktoren (C) einwirken, können wir beim heutigen Stand der Kenntnisse gar nicht sagen.

Die Frage, ob die Verschiebungen im Säurebasenhaushalt auch eine Regulation für den Kohlenhydratstoffwechsel bedeuten können, wurde bereits öfters aufgeworfen, zuerst von Morawitz und Zahn, die die Milchsäure als regulierenden Faktor des Kohlenhydratstoffwechsels angesehen haben. Als durch andere Säuren Hyperglykämie und Glykosurie erzeugt werden konnte, wurde die Möglichkeit besprochen, ob Verschiebungen der Reaktion für den Kohlenhydratstoffwechsel einen wichtigen Regulationsfaktor darstellen könnten (Elias). An eine allgemeine Reaktionsverschiebung als Ursache der Blutzuckerreaktion ist heute nicht mehr zu denken, da eine solche Verschiebung nur ganz ausnahmsweise vorkommt, trotzdem aber ist ein Zusammenhang zwischen kompensierten Verschiebungen im Säurebasenhaushalt und Kohlenhydratstoffwechsel auch unter physiologischen Bedingungen durchaus möglich. Freilich haben wir auch dafür heute nicht genügende Grundlagen. Bemerkenswert ist es jedenfalls, daß bei fast allen Zuständen, bei denen Glykogen mobilisiert wird, auch Störungen im Säurebasenhaushalt beobachtet werden.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß im normalen Individuum eine Verschiebung im Säurebasenhaushalt gegen die saure (alkalische) Seite

eine Blutzuckersteigerung (Senkung) hervorruft, die wahrscheinlich von mehreren Faktoren abhängig ist, aber vor allem auf einer Steigerung (Hemmung) der Glykogenmobilisierung und Hemmung (Steigerung) des Zuckerverbrauchs beruht.

Pathologischer Kohlenhydratstoffwechsel.

Zwei Fragen aus dem Kapitel der experimentellen Glykosurie sind es vor allem, die uns interessieren.

1. Wie wirken Säure und Alkali auf den Ablauf der experimentellen Glykosurie? Nach dem Voranstehenden ist schon anzunehmen, daß sie auf den experimentell veränderten Organismus prinzipiell nicht anders wirken werden als auf den intakten Organismus; eine Reihe von oben angeführten Tatsachen bestätigt diese Ansicht. Säure wird Glykosurieen fördern, Alkali sie hemmen.

2. Spielt die Säurewirkung für das Zustandekommen der experimentellen Glykosurie eine Rolle? Für den experimentellen Pankreasdiabetes dürften wir das nach den Untersuchungen von Crouter, vor allem nach den neuesten Erfahrungen mit dem „Insulin“ mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen. Bei einigen Glykosurien wie beim Hungerdiabetes, bei Adrenalin- und Piqûre-, überhaupt zentralen Glykosurien, Glykosurien durch Narkotica läßt sich diese Frage noch nicht entscheiden. Für eine ganze Reihe solcher Zustände ist bewiesen, daß es zu Verschiebungen im Säurebasenhaushalt in dieser Richtung kommt, doch ist ein strikter Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dieser Verschiebung und der Entstehung der Glykosurie noch ausständig.

Für den menschlichen Diabetes ist die Bedeutung einer Verschiebung des Säurebasenhaushalts für die Entstehung der Glykosurie ebensowenig anzunehmen wie beim experimentellen Diabetes. Doch ist die pharmakologische Beeinflussung der diabetischen Hyperglykämie und Glykosurie durch Säure und Alkali ebenso wie beim normalen Kohlenhydratstoffwechsel nachweisbar. Die beim menschlichen Diabetes eine so große Rolle spielenden Störungen im Gefolge der Acetonkörperbildung wirken sicher ungünstig auf den Kohlenhydratstoffwechsel (s. Acetonvergiftung), wobei aber neben ihrem Säurecharakter vor allem die chemische Individualität der gebildeten Substanzen für ihre Wirksamkeit in Betracht kommt.

II. Beziehungen des Säurebasenhaushaltes und seiner Störungen zur Nervenerregbarkeit.

Einleitung. Ältere Literatur.

Die Wirkung von Säure und Alkali auf das Nervensystem war bereits in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts seit Eckhart, Kühne und Grützner Gegenstand physiologischer Untersuchungen. Man hat die sauren und alkalischen Lösungen direkt auf die Gehirnrinde appliziert (Landois, Maxwell Löw u. a. Literatur siehe Nagel: Handb. d. Physiol. Bd. 4. Physiol. d. Gehirns von Tschermak S. 17 ff.) oder durch Schnitte in der Haut direkt

an die Nerven herangebracht (Grützner) oder Nerven in saure Lösungen eingelegt. Obwohl diese Versuche unsere heutigen Ansprüche auf Exaktheit und Beweiskraft nicht mehr befriedigen, sei ein solcher von Hacker angestellter Versuch zitiert. Die elektrische Erregbarkeit eines Froschischiadicus, der für $^3/_4$ Stunden in $^1/_{64}$ n HCl gelegt wird, sinkt stark ab (von 0,55 auf 75 Fick sche Einheiten); danach wird der Nerv zur Erholung in Ringerlösung gebracht und bald steigt die Erregbarkeit wieder an (auf 18 Fick sche Einheiten). Auch die Einwirkung einer mit Kohlensäure übersättigten Ringerlösung setzt nach Hacker die Erregbarkeit des Froschischiadicus herab, was Elias und Fleischner in nichtpublizierten Versuchen bestätigen konnten. Hingegen haben J. Löb an Polyarchis und A. Bethe an Rizostoma eine Erhöhung der Erregbarkeit durch Steigerung der H-Ionenkonzentration (Zusatz von HCl zu carbonatfreiem künstlichem Seewasser) festgestellt.

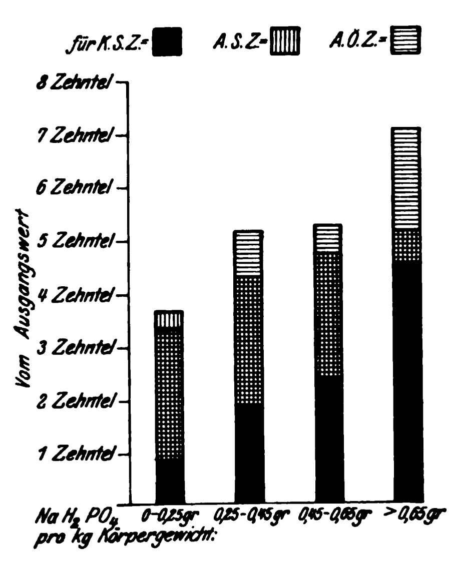


Abb. 1. Graphische Darstellung der Tabelle 5.

Am Warmblüter wurden diese Verhältnisse sowohl für das vegetative wie für das zentrale Nervensystem in den letzten Jahren ebenfalls untersucht. Für perorale Säurevergiftung ist nur das Kaninchen ein geeignetes Versuchsobjekt (Walter sche Versuchsanordnung). Chiari und Fröhlich konnten an Kaninchen durch perorale Vergiftungen mit Salzsäure die Erregbarkeit der Nervenendigungen des vegetativen, also des sympathischen und parasympathischen Nervensystems für Pharmaca (Adrenalin und Pilocarpin) erhöhen. Auch die elektrische Erregbarkeit des animalischen Nervensystems ließ sich durch perorale Salzsäurezufuhr steigern (Elias), allerdings nicht so deutlich wie durch intravenöse Säureapplikation. Bei Hunden und Katzen führt nur die intravenöse Säurezufuhr leicht zu einer Säurevergiftung (Mathison[1])). Eine Injektion von 5 ccm n/10-Milchsäure in die Carotis genügt, um eine Steigerung der Reflexe und klonische Krämpfe in den Extremitäten einer „Spinal-Katze" herbeizuführen. Kontrollversuche mit Natrium lact. ergaben ein negatives Resultat (Mathison). So ließ sich auch am Hund durch intravenöse Einverleibung von HCl, H_2SO_4- und NaH_2PO_4-Lösungen eine wesentlich erhöhte Erregbarkeit hervorrufen, während die Kontrollversuche negative Resultate ergaben (Elias). Es sei ein solcher Versuch mit intravenöser HCl-Infusion am Hund als Beispiel angeführt (Tab. 4). Ferner seien die Durchschnittswerte der Differenzen zwischen den Reizschwellen vor und nach der Säuerung mit NaH_2PO_4 in einer Tabelle (Tab. 5) und in einer graphischen Darstellung (S. 244) angeführt.

[1]) Vgl. auch Muskelwirkung bei Kopyloff (Literatur!) und Schwenker.

Tabelle 4.

Hund 112. Sehr jung (5000 g).

Zeit	Temperatur	Intravenös infundiert (Zimmertemperatur)	Erregbarkeit des linken Facialis in MA und mm Rollenabstand (RA)							Bemerkungen
			KSZ	ASZ	AÖZ	KÖZ	RA	ATe	KTe	
4. II. 14 2^{50} NM.			**0,9**	**2,7**	**2,7**	**15**	**80**	**15**	**15**	
3^{10} ,, bis 3^{50} ,,	39,3°	150 ccm N/4 HCl auf physiolog. NaCl-Gehalt gebracht								Mit der Atmung isochrone Zuckungen im rechten Vorder- und Hinterbein, um 3,19 Uhr Schlesinger positiv.
,, 3^{55} ,,	39,3°	Pause								
,, 4^{04} ,,		185 ccm N/4 HCl auf physiolog. NaCl-Gehalt gebracht								Etwas erbrochen.
,, 4^{15} ,,		Pause	0,6 0,7		2,2	15		15	<15	Viel Speichel, richtige Säureatm.
,, 4^{34} ,,	39,3°	235 ccm N/4 HCl auf physiolog. NaCl-Gehalt gebracht								
,, 4^{44} ,,		Pause	0,5	1,7	2,0					
,, 5^{05} ,,	39,4°	285 ccm N/4 HCl auf physiolog. NaCl-Gehalt gebracht								Hat zu erbrechen versucht.
,, 5^{30} ,,		Pause	**0,3**	**1,0**	**1,9**	**4,0**	**85**	**13,5**	**10,0**	200 ccm Wasser per os.
,, 5^{55} ,,	39,4°	60 ccm 4%ige Sodalösung								
,, 5^{55} ,,		Pause	0,9	2,3	2,3	4,0	85	15	14	
11. II. 14 3^{00} ,,			**0,9**	**2,6**	**2,5**	[1]	**80**	**15**	**12**	

Durch intravenöse Salzsäurelösunginfusion wird am Hunde die elektrische Erregbarkeit bedeutend gesteigert; nach Sodainfusion sinkt sie wieder, um nach vollständiger Erholung bis auf ihren Ausgangswert herabzugehen.

[1]) **Nicht auszulösen.**

Tabelle 5.

Übersichtstabelle.

Durchschnittswerte der Differenzen zwischen den Reizschwellen vor und nach der Säuerung mit NaH_2PO_4, geordnet nach den verwendeten Dosen.

Art der Reizung	Säuredosen berechnet pro kg Körpergewicht	Zahl der gemachten Bestimmungen	Mittelwerte der Erregbarkeitssteigerungen in Zehnteln des Ausgangswertes
KSZ	0—0,25 g	9	0,87
	0,25—0,25 g	12	1,95
	0,45—0,65 g	11	2,43
	>0,65 g	10	4,51
		Summe 42	im Mittel **2,43**
ASZ	0—0,25 g	12	3,65
	0,25—0,45 g	12	4,35
	0,45—0,65 g	11	4,76
	> 0,65 g	9	5,13
		Summe 44	im Mittel **4,47**
AÖZ	0—0,25 g	10	3,31
	0,25—0,45 g	13	5,17
	0,45—0,65 g	11	5,20
	> 0,65 g	9	7,10
		Summe 43	im Mittel **5,19**

Ganz im Widerspruch dazu hat Morris an Hunden nach Einspritzung von n/4 HCl (56 ccm pro Kilogramm Gewicht) ein Sinken der Erregbarkeit (nur kathodische Erregbarkeit bestimmt) feststellen können. Wir sind derzeit nicht imstande, diesen Widerspruch aufzuklären.

Während bei Anwendung von Salzsäure, Schwefelsäure relativ große Mengen, die schon schwer toxische Erscheinungen hervorriefen, nötig waren, um die Erregbarkeit deutlich zu steigern, genügten von dem nur schwach sauern Mononatriumphosphat relativ viel geringere Mengen. Dieser Umstand und die gleichsinnige Wirksamkeit des leicht alkalischen Binatriumphosphats ließ bereits damals im Jahre 1918 eine besondere, die Erregbarkeit steigernde Wirkung des Phosphorsäureions annehmen. (Vgl. z. B. die früheren Arbeiten von Robert und Starkenstein.) Wir werden daher in den weiteren Ausführungen bei allen Untersuchungen über die Nervenerregbarkeit nach Phosphorsäurezufuhr die Säurewirkung und die Wirkung des Phosphorsäureions strenge zu unterscheiden haben. (Literatur vgl. Elias: Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 30 und Neugarten.)

Der Sitz dieser durch H_3PO_4 erzeugten elektrischen wie mechanischen Nervenübererregbarkeit konnte einerseits ähnlich wie bei der Tetanie gegen die Nervenendigung, aber vor die durch Curare zu lähmende Endplatte verlegt werden. Anderseits konnte nach Säureinfusion eine erhöhte elektrische Reizbarkeit

sowie eine unschwer nachzuweisende Krampfbereitschaft der Gehirnrinde nachgewiesen werden[1]).

Morris hat später die peripher zu lokalisierende Erregbarkeitssteigerung durch Säurezufuhr nicht bestätigen können, was wenigstens bei dem einzigen Phosphatversuch, der mitgeteilt ist, wie leicht ersichtlich, an der zu geringen Dosierung — $^1/_2$ ccm n/H_3PO_4 pro Kilogramm Gewicht — gelegen sein muß.

Die zunächst nur gelegentlich vom Physiologen bearbeitete Frage gewann bald an allgemeinem, vor allem an klinischem Interesse, da man Störungen im Säurebasenhaushalt mit der experimentellen und mit der menschlichen Tetanie in Beziehung brachte. Man beschrieb bald eine Verschiebung der Reaktion gegen die saure, bald gegen die alkalische Seite hin als erregbarkeitssteigernd und begann eine derartige Verschiebung geradezu als einen der ätiologischen Faktoren in der Pathogenese der Tetanie anzusehen. Eine recht umfangreiche, zum Teil recht kontroverse Literatur ist darüber entstanden, die eine kritische Betrachtung auf Grund der neueren Ergebnisse über den Säurebasenhaushalt nötig macht.

A. Pharmakologische Beeinflussung der Nervenerregbarkeit durch Säure und Alkali.

1. Durch Säure. Es erweist sich als zweckmäßig, die Wirkung ganz großer Säuredosen und die mittlerer und kleinerer Dosen getrennt zu besprechen.

Ganz große, schwere toxische Erscheinungen auslösende Säuremengen — 40 ccm N/4 Säure pro Kilogramm Tier und darüber — wie sie Elias als Salzsäure- und Schwefelsäureinjektionen zur Erzeugung von Nervenübererregbarkeit beim Hund oder Kaninchen verwendet hat, kommen sicherlich nicht für die menschliche Pharmakologie und auch kaum für die menschliche Pathologie in Betracht. Nur nach schweren Säurevergiftungen etwa bei Selbstmördern werden sich solche Erregbarkeitserscheinungen hier und da beobachten lassen. So konnte z. B. R. Strisower nach einem Tentamen suicidii mit Salzsäure tetanische Symptome feststellen, die bald wieder verschwanden, als sich der Pat. wieder erholt hatte.

Über die mittleren und kleineren Säuremengen lauten die Literaturangaben sehr kontrovers. Brailsfors Robertson schreibt z. B. in der Festschrift für Hamburger: „Eins jedenfalls steht zweifellos fest, nämlich die Tatsache, daß die Vorgänge, welche im wesentlichen der Funktion der Nervenzelle zugrunde liegen, durch Säure beschleunigt werden, während zu gleicher Zeit in den Nervenzellen eine oder mehrere Substanzen von saurem Charakter freigesetzt werden." Am Hund z. B. erwiesen sich nach Elias kleine NaH_2PO_4-Dosen (saures Salz) intravenös erregbarkeitssteigernd, osmotisch und im Phosphorgehalt gleichgestellte alkalische Na_2HPO_4-Lösungen hingegen weniger wirksam.

[1]) Die im Serum tetanischer Patienten nachgewiesene Phosphatvermehrung (7,85 mg im Durchschnitt in 100 ccm Serum gegen 3,57 mg Phosphor im normalen, Elias und Spiegel, Elias und Weiß, später mehrfach bestätigt) kann natürlich nicht als Ursache der Nervenübererregbarkeit angesehen werden, betragen doch die Differenzen nur mg, während im Experiment dem Erwachsenen 10—20 g Phosphat zur Erzeugung einer Übererregbarkeit einverleibt werden müßten. Überdies finden sich auch in der Latenzzeit der Tetanie hohe Phosphatwerte im Serum (Elias und Weiß). Zwischen Phosphatgehalt im Blut und den klinischen Erscheinungen gibt es keine direkten Beziehungen.

Binger, der nur auf das Auftreten von Krämpfen achtete, konnte solche hingegen nur mit alkalischem Phosphat, nicht mit H_3PO_4 und NaH_2PO_4 erzielen (0,25 P pro Kilogramm Gewicht). Am Menschen, am normalen und am tetanischen, fanden Elias und Kornfeld sowohl das saure NaH_2PO_4 wie das schwachalkalische Na_2HPO_4 erregbarkeitssteigernd, allerdings ohne eine größere Wirksamkeit des sauren Salzes feststellen zu können. Im schroffen Gegensatz dazu scheinen einige Beobachtungen, die von Wilson, Stearns and Janney resp. Thurlow und von Freudenberg und György gemacht wurden, zu stehen. Die ersten haben ebenfalls am Hund nach Thyreoparathyreoidektomie durch intravenöse Injektion von Säure, freilich von 1%iger Salzsäure, eine bedeutende Besserung des tetanischen Zustandes feststellen können (etwa 8,6 ccm $\frac{M}{3,7}$ HCl-Lösung pro Kilogramm Gewicht)[1]) und Freudenberg und György haben durch Verfütterung des nach Umwandlung des Ammoniaks in Harnstoff gleichfalls als Salzsäure wirkenden Salmiak (siehe z. B. Haldane) an Säuglingen (etwa 1 g HCl pro Kilogramm Gewicht) die Tetanie innerhalb kurzer Zeit zum Schwinden gebracht. Auch R. Wagner konnte an einem Fall von kindlicher Tetanie einen ähnlichen Erfolg erzielen, dagegen hat Knöpfelmacher trotz Behandlung zweier Fälle von Kindertetanie mit maximalen Salmiakgaben (6 g) beide sterben gesehen. Durch perorale Zufuhr von HCl (etwa 0,2 g pro Kilogramm Gewicht) kann man natürlich niemals derartige Dosen einführen.

Auch Porges und Adlersberg haben mit peroraler Ammoniumphosphatzufuhr (etwa $^1/_2$ g pro Kilogramm Gewicht) bei Tetanie therapeutische Erfolge erzielt. Das ist besonders bemerkenswert, da das Phosphorsäureion erregbarkeitserhöhend wirkt und es dürfte sich wohl nur so erklären lassen, daß das Phosphat garnicht in wirksamer Menge in den Kreislauf einbezogen wird, vielmehr im Darm sein Ammoniumion gegen ein fixes Alkali eintauscht und ebenso wie das $(NH_4)Cl$ nur als Säure wirkt, während die Phosphatwirkung ausbleibt[2]). Übrigens äußern sich zur Frage der Säurewirkung auf die Nervenerregbarkeit besonders bei Tetanie zahlreiche Autoren auf Grund von Versuchen, die mit Phosphatlösungen verschiedener Reaktion angestellt wurden. Die Beurteilung ihrer Resultate wird dadurch schwierig, daß Säure- resp. Alkaliwirkung von der Wirkung des

[1]) Auch eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes gegen die saure Seite zu durch alimentäre Faktoren, durch Entziehung der Kohlenhydrate oder durch Muskelarbeit soll nach Porges eine Besserung der tetanischen Symptome herbeiführen, während umgekehrt von klinischer Seite eine Verschlechterung der Tetanie durch Fleischnahrung, durch Nahrungsentzug (Zybell) übrigens auch durch Muskelarbeit beschrieben wurde. Morel z. B. findet eine Verschlechterung des tetanischen Zustandes durch Einfuhr von Buttersäure, eine Besserung durch Zufuhr von Alkali und antiketogen wirksamen Substanzen.

[2]) Porges und Adlersberg haben während der Drucklegung dieses Artikels ihre Stellung zu dieser Frage geändert. In ihrer vorletzten Arbeit (Wien. klin. Wochenschr. 1923, S. 517) bezweifeln sie auf Grund von Literaturangaben und Überlegungen die Befunde von Elias und Kornfeld noch, indem sie gegen diese irrtümlicherweise den Mangel an Erregbarkeitsbestimmungen ins Feld führen. Auch dachten Porges und Adlersberg trotz der Na_2CO_3 und NaCl-Kontrollen von Elias und Kornfeld an eine Natriumwirkung als Ursache der erregbarkeitserhöhenden Eigenschaften des Natriumphosphates. Schließlich aber kamen sie in ihrer letzten Arbeit (Klin. Wochenschr. 1923. 2. Jahrg.) auf Grund eigener Versuche zu denselben Resultaten, wie sie Kornfeld und Elias bereits vor Jahren ihnen gegenüber vertreten haben: Träger der Natriumphosphatübererregbarkeit ist das Phosphorsäureion.

Phosphorsäureions selbst unterschieden werden muß. Daß Phosphate erregbarkeitssteigernd wirken, ist ja unbestritten, und zwar für das Na_2HPO_4 Na_3PO_4. Über die Wirkung von NaH_2PO_4 besteht noch eine Kontroverse. Binger, Jeppson, Morris[1]), Frank, Notmann und Guttmann finden es an Hunden resp. an Menschen, Säuglingen und Erwachsenen unwirksam, während Elias und Kornfeld auch das saure Salz an erwachsenen tetanischen und nichttetanischen Individuen in gleichem Sinn wirksam fanden. Die Unwirksamkeit der kleinen Dosen von Phosphorsäuren (etwa 4 ccm n/10 H_3PO_4 pro Kilogramm Tier) von Morris und von sauren Phosphaten in den Versuchen von Frank, Nothmann und Guttmann am Menschen dürfte einfach auf die zu geringe Dosis zurückzuführen sein (ca. 6 ccm $\frac{n}{10}$ NaH_2PO_4 pro Kilogramm Gewicht), die sich auch nach eigenen Erfahrungen als unterschwellig erwies. Genaueres zu dieser Frage s. Elias und Kornfeld: Klinische Wochenschr. Interessant erscheint auch die Annahme von Freudenberg und György, daß die bereits bewährte Calciumtherapie (z. B. Blühdorn, Göppert, Kinnicut) eigentlich eine Säuretherapie wäre[2]). Aus der etwas erweiterten Formel von Rona und Takahashi $\frac{[Ca]\,[HCO_3]\,[HPO_4]}{[H]} = k$ entnehmen sie, daß nicht bloß eine Vermehrung der HCO_3- und HPO_4-Ionen, sondern auch eine Vermehrung der Calciumionen zur Erhöhung der H-Ionenkonzentration führen muß. Für ihre Ansicht führen sie die Tatsache an, daß die wirksamen Calciumdosen 100—200 mal größer sind als sie sein müßten, um das Calciumniveau im Blut zu steigern, und dann die Beobachtung, daß Calcium an organische Säuren gebunden, nicht in gleicher Weise wirkt, weil es dann teilweise auch als Alkali in Aktion tritt und keine fixe Säure trägt.

Vor allem stützen sich Freudenberg und seine Mitarbeiter auf die Versuche von Fuhge und auf eigene Versuche, in denen sie nach Darreichung von 5 g Calciumchlorid ein starkes Ansteigen der Ammoniakausscheidung (auch von C. Spiro beobachtet), der H-Ionenkonzentration und der sauren Phosphatausscheidung im Harn nachweisen konnten. Calcium lact. blieb ohne Wirkung. Auffallend ist an den Versuchen jedenfalls, daß auch die Wasserausscheidung steigt. Calcium wirkt durch Entquellung diuretisch, und wenn das Gewebe Flüssigkeit abgibt, kann allerlei, jedenfalls aber auch Ammoniak und H-Ionen in größerem Ausmaß abgegeben werden (vgl. die Versuche von Elias, Kornfeld und Weißbarth). Einem Anhänger der Guanidinhypothese für die Tetanie wird es z. B. nicht schwer fallen, eine Herabsetzung des Guanidingehaltes im Gewebe anzunehmen und das als tiefere Ursache des Calciumeffektes anzusehen.

Übrigens sind dieser Beweisführung gewichtige und zum Teil noch nicht entkräftete Einwände von Lorenz und Blühdorn entgegengehalten worden.

Zusammenfassung. In mittleren Dosen wurde Salzsäure und Phosphorsäure beim Menschen verabreicht. H_3PO_4 wirkt intravenös zugeführt erregbar-

---

[1]) Nur Kathodenerregbarkeit bestimmt.

[2]) Vgl. dazu die Arbeiten von Wilson und Underhill. Diese kommen auf Grund von Studien über den KH-Stoffwechsel zu ähnlichen Resultaten.

keitssteigernd in Dosen von 15—25 ccm $\frac{N}{10}$-Lösung pro Kilogramm Gewicht. Salzsäure wirkt in peroralen Dosen bis zu 60 ccm $\frac{n}{10}$-Lösung pro Kilogramm Gewicht über den Tag verteilt überhaupt nicht auf den erwachsenen Menschen, was nicht anders zu erwarten ist, da bei diesen Dosen eine Veränderung des Säurebindungsvermögens des Blutes gar nicht zustande kommt. Am Hund setzen Dosen von 140 ccm $\frac{N}{10}$-HCl-Lösung pro Kilogramm Körpergewicht das Säurebindungsvermögen des Blutes und die elektrische Erregbarkeit herab.

2. Durch Alkali. Am normalen Hund wirkt eine intravenöse Sodainfusion bis zu 1,5 g pro Kilogramm Tier nicht auf die elektrische Erregbarkeit (Elias). Hougardy hat gelegentlich von Studien über die Wirkung von Alkali auf die Atmung Na_2CO_3, $Ca(OH)_2$- und vor allem NaOH-Lösungen in das Blut einlaufen lassen, und zwar nicht bloß in die Venen, sondern auch in die Carotis, ja sogar in größeren Dosen in die Aorta, um eine Apnoe zu erzielen, hat aber über das Auftreten von tetanischen Erscheinungen nichts mitgeteilt.

Scott hat durch Na_2CO_3-Infusion an der decerebrierten Katze nach seinen Angaben (Dialysierindikatorenmethode) die H-Ionenkonzentration bis auf $p_H = 7{,}7$ oder 7,8 sinken gesehen, ohne tetanische Erscheinungen zu beobachten.

Hingegen hat Morris nach Infusion von 100 ccm 1,9%iger Na_2CO_3-Lösung bei Hunden eine Erhöhung der kathodischen Erregbarkeit beobachtet.

Am parathyreoidektomierten Hund dagegen wird nach den Versuchen von Wilson, Stearns und Janney durch Alkalidarreichung (0,2 g pro Kilogramm Gewicht per os) die Erregbarkeit bedeutend gesteigert. Über die gleichen Erfahrungen berichten van Paaßen am Kaninchen, Tileston bei einem Fall von Weilscher Krankheit, Howland und Marriot am kranken Kind [1]) (0,138 g bis 0,84 g pro Kilogramm Gewicht in 12 Stunden) und Jeppson an normalen Kindern (0,27 g K_2O als $KHCO_3$ resp. 0,27 g K_2O als K_2HPO_4 pro Kilogramm Gewicht, vgl. auch Harrop), während Findlay [2]) und später Henderson die Resultate von Howland und Marriot nicht bestätigen konnten (0,12—0,92 g pro Kilogramm Gewicht in 12 Stunden). In keinem einzigen dieser Fälle wurde aber eine Veränderung der Blutreaktion tatsächlich nachgewiesen, worauf Greenwald mit Recht energisch hinweist.

Ebenso widerspruchsvoll sind die Angaben über die Alkaliwirkung auf die Erregbarkeit des Erwachsenen. Elias und Kornfeld konnten sowohl an Gesunden als auch an Tetanien, weder durch perorale (bis fast 2 g per Kilogramm Körpergewicht pro Tag), noch durch daraufgesetzte intravenöse Zufuhr von Soda (bis zu $^1/_2$ g pro Kilogramm Körpergewicht) nur eine relativ geringe Steigerung der Nervenerregbarkeit und auch diese nicht konstant erzielen. Ein Versuch an einer idiopathischen Tetanie, die unter einer sehr großen Zahl von derartigen Versuchen die größte Steigerung der Erregbarkeit

[1]) Die tetanischen Symptome erscheinen zum Teil sehr verspätet, einmal am darauffolgenden Tage.

[2]) Zit. nach Henderson.

aufgewiesen hat (nach Greenwald bei hohen Dosen zum Teil Na-Wirkung, zum Teil osmotische Wirkung, s. seine Tabelle IV), sei hier angeführt.

		KSZ	ASZ	AÖZ	KÖZ	KSTe
16. V.	Vor Na_2CO_3-Infusion (10 Uhr 40 Min.)	0,7	1,7	1,3	3,2	ca. 8
	Nach Na_2CO_3-Infusion (11 Uhr 10 Min.)	0,5	1,[illegible]	0,7	2,3	ca. 7

Diese Untersucher konnten sogar durch intravenöse Injektion von Natriumcarbonat in 4%iger Lösung 2 mal unmittelbar einen schweren Tetanieanfall coupieren, führen aber diese Wirkung der hypertonischen Sodalösung nicht auf ihre OH-Ionenkonzentration, sondern auf ihre molekulare Konzentration zurück, da hypertonische Kochsalzlösungen die Erregbarkeit des Nervensystems in gleicher Weise am Menschen wie am Hund herabsetzen (vgl. Elias, Versuch 56, S. 68). Ebenso hatte Carlson und Jacobson an parathyreopriven Hunden durch hypertonische Zuckerinfusion eine Besserung der tetanischen Symptome feststellen können, wenn sich die Tiere nicht schon im letzten Stadium befanden. Vgl. Mac Callum und Vögtlin, die bei Tetanie für die erste Zeit wenigstens keine Besserung des tetanischen Zustandes nach Injektion hypertonischer Salzlösungen beobachtet haben und erst am zweiten Tag ein Verschwinden der Erscheinungen konstatieren konnten (bis auf 1 tödlich verlaufenden Versuch).

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen hat Porges in einem Vortrag angegeben, daß er durch perorale Zufuhr von Soda (Zahlenangabe im Bericht nicht enthalten) bei latent tetanischen Individuen mit Sicherheit manifeste Symptome hervorrufen konnte. Wenn eine solche Sodazufuhr einen derartigen Effekt hervorbringen kann — wir haben ihn nie beobachtet — so muß er noch keineswegs auf einer Alkaliwirkung beruhen, sondern kann noch sehr wohl in irgendeiner Ionenwirkung anderer Art begründet sein (siehe Überventilationstetanie und Tetanie durch Verschluß des Pylorus).

B. Beziehungen der Blutreaktion zur Pathogenese der experimentellen und der menschlichen Tetanie.

Eine ganze Reihe von Autoren haben Verschiebungen in der Blutreaktion bei tetanischen Zuständen beschrieben, und zwar sowohl gegen die saure als auch gegen die alkalische Seite zu, und haben diesen Befund als einen pathogenetischen Faktor der Tetanie angesprochen.

Das Bestehen einer Alkalose nehmen folgende Autoren an: Wilson, Stearns, Janney resp. Thurlow, Freudenberg und György, Adlersberg und Porges, Frank und Mitarbeiter, Howland und Marriot, Jeppson, van Paasten, Tileston usw. Das Bestehen einer Verschiebung gegen die saure Seite haben in früherer Zeit vermutet Mc Callum und Vögtlin, Coronedi und Luzzatto, Underhill und Saiki, Berkley und Beebe, Cooke, Morel, Segale und Elias in seinen ersten Arbeiten.

Gegen die Annahme, daß eine Verschiebung in der Blutreaktion eine ätiologische Rolle bei der Tetanie spielt, haben sich bisher ausgesprochen Underhill und Nellans, Hastings und Murray, Mc Cann, Mac Callum, Calvin und Borowsky, M. H. Grant, Howland und Marriot, Elias und Kornfeld, Greenwald.

Um in diese widerspruchsvolle Frage einzudringen, wird es gut sein, sich zuvor über einige Punkte klar zu werden.

Bei jeder Feststellung einer Acidose oder einer Reaktionsverschiebung überhaupt im Verlaufe eines tetanischen Zustandsbildes ergibt sich zunächst folgende Schwierigkeit. Im Verlaufe einer experimentellen oder menschlichen Tetanie kommt es naturgemäß zu Muskelkrämpfen und Muskelspannungen, die an und für sich durch Milchsäureproduktion zu einer „Acidose“ führen können. Es ist also zur Lösung der aufgeworfenen Frage unbedingt nötig, derartige Verschiebungen im Säurebasenhaushalt zu einem Zeitpunkt festzustellen, zu dem Muskelerscheinungen noch nicht beobachtet werden. Dabei bleibt der Einwand noch immer bestehen, daß Muskelaktionen in geringerem Ausmaß zwar Veränderungen im Säurebasenhaushalt schon hervorrufen, unserer Beobachtung aber noch entgehen könnten.

Eine zweite Schwierigkeit stellt sich allen Untersuchungen entgegen, die auf Grund von Bilanzversuchen, von Bestimmungen der im Harn ausgeschiedenen Substanzen einen Schluß auf Reaktionsverschiebungen im Körper nahelegen wollen. Zunächst läßt ein kurzfristiger Bilanzversuch ohne entsprechende Bestimmung im Blut oder Gewebe überhaupt keinen bindenden Schluß über die Frage der Acidose und Alkalose zu. Es bleibt ja dem Untersucher gewissermaßen freigestellt, ob er eine während eines tetanischen Zustandes auftretende Erhöhung der Säureausscheidung als Ausdruck einer Erhöhung der H-Ionenkonzentration im Organismus auffassen will, die sich durch Ausscheidung eines Überschusses an sauren Valenzen nach außen zu kundgibt, oder ob er sie als Zeichen der Herabsetzung der H-Ionenkonzentration ansehen will, die durch vermehrte Ausscheidung saurer Valenzen entstanden ist. In gleicher Weise läßt auch die Herabsetzung der Säureausscheidung beide Deutungen zu. Trotzdem finden sich tatsächlich in der Literatur Angaben über das Säurebasengleichgewicht bei Tetanie auf Grund solcher Schlüsse.

Eine dritte Schwierigkeit wurde erst vor kurzem aufgedeckt. Es ließ sich nämlich zeigen (Elias, Kornfeld und Weißbarth), daß bei der menschlichen Tetanie zumindest Wasser, Chlor, Phosphor, Ammoniak und Stickstoff im Gewebe zeitweise, besonders knapp vor den Anfällen, aber auch sonst gespeichert wird, um zu einem anderen Zeitpunkt plötzlich ausgeschieden zu werden. Ganz ähnliche Beobachtungen konnten Frisch und Weinberger an der periodischen Epilepsie machen. Vergleichende Berechnungen der Ein- und Ausfuhr ohne Rücksichtnahme auf diese Depots im Gewebe gleichen, wenn sie nicht über ganz außerordentlich lange Zeit sich erstrecken, um mit Barcroft zu sprechen, der Bilanz eines Kaufmanns, der seine Depots in der Bank nicht in Rechnung zieht. Durch diese Feststellungen werden zwar viele mühevolle und gewissenhafte Untersuchungen wertlos, anderseits aber zahlreiche Widersprüche über den Calcium-, Ammoniak-, Phosphor- usw. Gehalt im Blut und im Harn restlos aufgeklärt.

Schließlich sei auch hier noch darauf aufmerksam gemacht, daß es bei allen diesen Untersuchungen eigentlich nur auf die Stoffwechselverhältnisse in den Zellen ankommt, nicht auf die Veränderungen im Blut oder gar im Harn, die bisher vorzüglich der Untersuchung unterzogen wurden und nur sehr unvollkommene und lückenhafte Schlüsse auf die Veränderungen in den Zellen gestatten.

1. Experimentelle Tetanie. Da heute die Einheitlichkeit der verschiedenen Formen der experimentellen Tetanie durchaus noch nicht erwiesen zu sein scheint, wird es am zweckmäßigsten sein, jede Art der experimentellen Tetanie getrennt zu behandeln.

Die parathyreoprive Tetanie.

Das Bestehen einer „Acidose" bei der parathyreopriven Tetanie haben zuerst Mac Callum und Vögtlin vermutet, nachdem schon vorher Coronedi und Luzzatto (thyreoparathyreoidektomierte Hunde) und Underhill und Saik eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Harn parathyreopriver Tiere nachgewiesen hatten. Fast gleichzeitig mit Mac Callum und Vögtlin haben auch Berkeley und Beebe den Ammoniakfaktor erhöht gefunden, was lange als sicherster Beweis einer bestehenden Acidose angesehen wurde. Bald darauf betonte Cooke die erhöhte Ammoniakausscheidung und die stark alkalische Reaktion des Harns nach Epithelkörperchenentfernung.

Auch Morel kommt zur Annahme einer Acidose auf Grund von Stoffwechselversuchen. Er findet in Hundeversuchen neben einer erhöhten N-Ausfuhr eine vermehrte NH_3-Ausscheidung, die er als Beweis einer Acidose ansieht. Ferner stützt er seine Ansicht auf die erhöhten Acetessigsäure- und Milchsäurewerte im Harn. Einfuhr von Buttersäure beschleunigt den tetanischen Prozeß, Alkali und antiketogen wirkende Substanzen hemmen ihn, Befunde, die oben gelegentlich der pharmakologischen Beeinflussung tetanischer Erscheinungen durch Säure und Alkali bereits besprochen wurden. Was hingegen die vermehrte Ausfuhr von Milchsäure im Harn betrifft, so hat sie nach dem oben Gesagten bei der erhöhten Muskelarbeit nichts Überraschendes an sich und kann jedenfalls nicht als Beweis einer primären Acidose gelten. Das Auftreten von Acetessigsäure kann auch sehr wohl als Folge der Narkose, der ungenügenden Ernährung, des Operationschocks usw. aufgefaßt werden, obwohl im allgemeinen das Auftreten von Acetonkörpern in größerer Menge beim Hund zu den Seltenheiten gehört. Das Steigen des Ammoniakfaktors endlich kann gewiß nicht als Beweis einer Acidose gelten, da wir über die vorher und nachher im Gewebe angehäuften Depots von Ammoniak nicht informiert sind. (Siehe übrigens die widerspruchsvollen Angaben der Literatur bei Wilson, Stearns und Janney 1915, S. 21.)

Wir verzichten daher im folgenden auf weitere Angaben über die zahlreichen Arbeiten, die sich mit der Ammoniakausscheidung im Harn bei Tetanie als Zeichen einer Acidose beschäftigen.

Segale hat mittels Gaskette die H-Ionenkonzentration im Blut parathyreoidektomierter Hunde bestimmt, findet aber erst kurz vor dem Tod der Tiere einen wesentlichen Anstieg der H-Ionenkonzentration wie er auch bei anderen Todesarten in der Agone gefunden wird.

Wilson, Stearns und Thurlow haben an parathyreoidektomierten Hunden auf Grund von Bestimmung der Dissoziationskonstante des Oxyhämoglobins und der alveolären CO_2-Spannung sowie durch H-Ionenkonzentrationsbestimmungen im Blutdialysat nach Levy, Rowntree und Marriot eine Alkalose angenommen. Freilich beweisen das ihre Werte für p_{H}. nicht komplett, weil diese Werte nicht die wirklichen Reaktionsverhältnisse darstellen (bei zu niedriger CO_2-Spannung bestimmt), sondern eigentlich nur das Verhältnis der

fixen Alkalien anzeigen. Überdies ist die von ihnen durchgeführte Berechnung der Blutreaktion auf Grund der Barcroftschen Formel nicht einwandfrei, da die von ihnen gemachte Annahme N = 2,5 kaum für das menschliche Blut zutrifft (vgl. Hill), für das Hundeblut aber nach Greenwald auf Grund ihrer eigenen Versuche mit etwa 1,5 anzunehmen wäre. Nach dem Auftreten akuter tetanischer Erscheinungen finden die Autoren „acidotische Verhältnisse“, so daß die gefundenen Schwankungen im Säurebasengleichgewicht des Blutes mit den Schwankungen im klinischen Bild parallelgehen. So finden sie auch z. B. nach Zufuhr von Salzsäure eine Besserung des tetanischen Zustandes. Wilson, Stearns und Janney haben auch an Hunden unmittelbar nach der Parathyreoidektomie eine Herabsetzung der Ausscheidung von sauren Valenzen von Ammoniak und ein Sinken des Ammoniakfaktors (manchmal auch ein Sinken der Wasserausscheidung, aber nicht so konstant, daß sie es ausdrücklich vermerken), hingegen später nach kompletter Entwicklung der tetanischen Erscheinungen wieder eine Steigerung der Säure- und Ammoniakausscheidung beobachtet[1]). Im Zusammenhalt mit ihren obengenannten Untersuchungen im Blute parathyreoidektomierter Hunde nehmen sie zu Beginn der parathyreopriven Tetanie das Bestehen einer Alkalose an, die im Verlauf der tetanischen Krämpfe durch die auf diese Weise entstehenden Säuren wieder ausgeglichen wird. Underhill und Nellans haben am thyreoparathyreopriven Hund keine Veränderung der Kohlensäurekapazität im Blut zu Beginn gefunden. Erst nach dem Anfall konnten sie eine Herabsetzung des Kohlensäurebindungsvermögens feststellen. Hastings und Murray jun. haben nach Parathyreoidektomie an Hunden nicht die geringste Alkalose feststellen können. Die H-Ionenkonzentration im Blute blieb konstant. Und I. Greenwald sagt dazu: „There would seem to be, therefore, nothing in the work of Wilson and his associates that is really indicative of a relation between alkalosis and tetany.“ L. von Meysenbug and G. F. Mc Cann haben bei einigen Versuchen an parathyreoidektomierten Hunden 2 mal ein herabgesetztes CO_2-Bindungsvermögen im Blut gefunden.

Während für die Acidose als ätiologischer Faktor in der Pathogenese der parathyreopriven Tetanie demnach nur indirekt und nach den heutigen Kenntnissen nur unzulängliche Beweise erbracht werden konnten, sind die Untersuchungen von Wilson und seinen Mitarbeitern und einige wenige Versuche von Mc Cann die einzigen Stützen für die Annahme einer Alkalose als ein auslösendes Moment bei der parathyreopriven Tetanie. Auch diese Versuche aber können zwar eine Erhöhung des Säurebindungsvermögens, jedoch keine veritable dekompensierte Alkalose beweisen. Im Widerspruch zu diesen Befunden stehen übrigens die oben erwähnten Resultate von Hastings und Murray.

Tetanie nach Pylorusverschluß.

Bei einer zweiten Form der experimentellen Tetanie, die nach künstlichem Pylorusverschluß in Erscheinung tritt und als Analogon der menschlichen

[1]) Über die Harnbefunde dieser Autoren siehe die Entgegnung von I. Greenwald, der die herabgesetzte Acidität des Harns umgekehrt als Säureretention zu deuten geneigt ist. Übrigens wäre auch denkbar, daß die alkalische Reaktion des Harnes unmittelbar nach der Operation auf die Überventilation zurückzuführen wäre.

Magentetanie studiert wurde, sich aber klinisch durch heftigere Krämpfe etwas von dem Bilde der parathyreopriven Tetanie unterscheidet, sind ebenfalls Untersuchungen über den Säurebasenhaushalt angestellt worden. Mc Cann, Mac Callum in Gemeinschaft mit Lintz, Vermilye, Legget und Boas, ferner Hasting, Murray und Murray jun. haben auch bei dieser Art der experimentellen Tetanie eine erhöhte Alkalireserve gefunden. Hier liegen die Verhältnisse freilich auch ganz anders. Hier ist eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichts gegen die alkalische Seite zu eventuell bis zu einer dekompensierten, veritablen Alkalose durch große Säureverluste im Erbrochenen ohne weiteres zu erwarten. Freilich haben Hastings und Murray keine oder nur eine minimale Veränderung in der Blutreaktion feststellen können[1]). Gegen die Annahme aber, daß dieser Faktor eine ätiologische Rolle in der Pathogenese der Tetanie spielt, spricht, wie Mac Callum selbst aufmerksam macht, die von Mac Callum gleichzeitig mitgeteilte Beobachtung, daß die Zufuhr von NaCl, also eines Neutralsalzes genügt, um die tetanischen Erscheinungen wie Übererregbarkeit und Krämpfe wieder rückgängig zu machen[2]). Ebenso sprechen gegen eine solche Erklärung die beschriebenen Fälle von menschlicher Magentetanie bei Anacidität zum Teil mit Atrophie der Magenschleimhaut (Bacaloglu, Moldawsky[3]), Nadsen usw.). Übrigens wäre hier auch der Untersuchungen von Odaire zu gedenken, der nach experimentellem Darmverschluß eine Verminderung der Alkalireserve im Tier feststellen und eine Verlängerung des Lebens durch Soda erzielen konnte.

Guanidintetanie.

Bei der Guanidintetanie (Paton, Findlay), deren Beziehung zur menschlichen Tetanie aber durchaus noch nicht endgültig geklärt ist, hat Watanabe eine Verminderung der ausgeschiedenen H-Jonen sowie eine Erhöhung des Ammoniakfaktors im Harn festgestellt. Viel läßt sich aus diesem Befund nach dem, was diesem Abschnitt vorausgeschickt ist, nicht schließen.

Überventilationstetanie.

Bei einer 4. Form der experimentellen Tetanie, wie sie am Menschen beobachtet werden kann, bei der Überventilationstetanie kommt es durch allzu starkes Abgasen von Kohlensäure in der Lunge (Decarbonisationstetanie, Freudenberg und György) zu einem Überwiegen der Kationen im Blut und tatsächlich zu einer veritablen dekompensierten Alkalose, die nach übereinstimmenden Angaben (Vernon, Curschmann, Yandell Henderson, Hill und Flack, Grant und Goldmann, Collip and Backus, Goldmann, Freudenberg und György, Adlersberg und Porges, Frank, Barker and

[1]) Es wäre übrigens wohl möglich, daß das Zusammentreffen von periodischem Erbrechen mit Tetanie, s. Knöpfelmacher, in ganz ähnlicher Weise zu erklären wäre. In einer späteren Mitteilung (1923) hat übrigens Murray jr. eine deutliche Herabsetzung der ($H^{\cdot}$) nachweisen können. (Anm. während der Korrektur.)

[2]) Vgl. die Angaben von Nothmann, der nach Kochsalzfieber bei Kindertetanien die Erscheinungen sich verschärfen sah. (Austrocknung?)

[3]) Zit. nach Jonnescu und Großmann.



Sprunt) zu elektrischer Übererregbarkeit und zu tetanieähnlichen Krämpfen führt[1]).

Freudenberg und György nehmen an, daß eine Decarbonisation, wie sie bei der Atmungstetanie eintritt, zu einer Verminderung des ionisierten Calciums im Blut dadurch führt, daß ein Teil desselben unter dem Einfluß der veritablen Alkalose an die Kolloide des Blutes herantritt. Beides geschähe in der Lunge. und wenn das an ionisiertem Calcium arme Blut wieder in den großen Kreislauf zurückkehrt, ergänze es sich seinen Bedarf an Calciumionen aus dem Gewebscalcium. Das Gewebe verarmt auf diese Weise an Calcium, es kommt zu gesteigerter Quellung und erhöhter Reizbarkeit der erregbaren Elemente.

Für diese geistreiche Hypothese liegt vorderhand noch wenig Beweismaterial vor, überdies bestehen rein theoretisch gegen diese Vorstellungen verschiedene Bedenken, die erst zu zerstreuen wären. Freudenberg und György machen sich selbst den Einwand, „daß die Abnahme der Kohlensäurespannung die Calciumionen ebensosehr veranlassen könnte mit den Gewebskolloiden — auch den nervösen Elementen — Bindungen einzugehen wie mit den Blutkolloiden". Das, was die Autoren zur Abschwächung dieser Einwände anführen, erscheint wenig beweiskräftig, weil sie an dieser Stelle nur die Vorgänge im Blut, nicht aber in der Gewebsflüssigkeit berücksichtigen. Für die Gewebsflüssigkeit nämlich besteht natürlich weder ein räumliches noch ein zeitliches Hindernis, die überschüssigen Calciumionen an die Gewebskolloide abzugeben. Denn einerseits bestehen dazwischen ja keine trennenden Membranen, andererseits können sich diese Vorgänge überall sofort abspielen, sobald die Kohlensäurespannung abnimmt, nicht gerade nur nach dem Austritt des Blutes aus der Lunge. Dieser Übergang von ionisiertem in nichtionisierten Kalk innerhalb des Gewebes, d. h. zwischen Gewebe und Gewebsflüssigkeit, kann auch dadurch nicht verhindert werden, daß ein Calciumgefälle vom Gewebe ins Blut besteht (3. Gegengrund gegen den eigenen Einwand). Wenn Gewebsflüssigkeit und Blut nach Freudenberg und György (s. 8) denselben Bedingungen in Bezug auf den Ausgleich des ionisierten Calciums bei Reaktionsveränderungen unterworfen sind, so besteht ihr eigener Einwand zu Recht.

Übrigens wären dieselben Vorgänge, wie sie Freudenberg und György für die Überventilation annehmen, in geringerem Ausmaß auch bei normaler Atmung zu erwarten, da ja auch hier das arterielle Blut kohlensäureärmer in den großen Kreislauf zurückkehrt. Danach mußte auch beim normalen Menschen schließlich das ganze Calcium des Körpers an den Blutkolloiden oder vielleicht auch in den Gewebskolloiden der Lunge festgehalten sein.

Porges, ebenso Collip und Bakkus sind — auf gelegentliche Beobachtungen sich stützend — der Meinung, daß die Decarbonisationstetanie unter Umständen auch für spontane menschliche Tetanie einen ätiologischen Faktor darstellen kann, wenn z. B. hysterische Personen überventilieren. Freudenberg und György gehen noch weiter und halten sogar das Chvosteksche Symptom bei tuberkulösen Patienten, die man ja wahrscheinlich öfters auscultiert und dadurch zu einer Überventilation zwingt, für einen Ausdruck dieser Überventilation.

[1]) Ist der dabei beobachtete kolossale Absturz des Blutdruckes ohne Bedeutung? (Kontrollversuche mit Adrenalin nötig und mit O_2-Atmung, wobei der Druck nicht so abfällt.)

Mit Recht machen übrigens Davis, Haldane und Kennaway darauf aufmerksam, daß bei der Überventilation neben der Verschlechterung der Kreislauffunktion durch die Alkalose auch die Dissoziation des Oxyhämoglobins in den Geweben verschlechtert wird und es dadurch zu einer Asphyxie der Gewebe kommen kann. Dies könnte die Übererregbarkeit erklären, da ja, wie bekannt, Erstickung zur Erregbarkeitserhöhung führt. Vgl. Morris[1]).

2. Spontane menschliche Tetanie. An tetanischen Säuglingen konnten Howland und Marriot mit der Dialysier- und Indikatorenmethode keine Veränderungen des Kohlensäurebindungsvermögens nachweisen, ebensowenig Henderson.

György findet bei tetanischen Säuglingen eine herabgesetzte Säureausscheidung im Harn. Nicht recht verständlich ist es, wie György einerseits das Bestehen einer Phosphatstauung bei Tetanie mit einer geringeren Phosphatausscheidung ursächlich verknüpft, andererseits aber aus der mit dieser geringeren Phosphatausscheidung verbundenen geringeren Säureausscheidung keineswegs auf eine Säurestauung, sondern umgekehrt auf eine Alkalose im Blute schließt. Jedenfalls nimmt er auf Grund dieser Beobachtungen und im Zusammenhalt mit seinen therapeutischen Resultaten durch Chlorammonium-Verabreichung eine Alkalosis an: „Womit aber keineswegs gesagt werden soll, daß mit der Alkalose die Tetanie restlos erklärt wäre. Wir sehen in der Alkalose nur ein, allerdings vielleicht das wichtigste Symptom . . .“

Das Einzige, was für die Anschauung von Freudenberg und György spricht, sind ihre therapeutischen Erfolge mit einer Ernährung, die geeignet ist, saure Valenzen im Organismus frei werden zu lassen, resp. mit $(NH_4)Cl$[2]).

Über die Berechtigung, beim Erwachsenen zumindest aus Harnanalysen auf intermediäre Vorgänge zu schließen, siehe das oben auf S. 252 Gesagte. Aber auch beim Säugling dürften sich nach den Beobachtungen von Bossert u. a. über Ödeme und Wasserschwankungen im Verlaufe der Tetanie ähnliche Speicherungen von Salzen nicht ausschließen lassen. Es ist freilich auch schwer, sich vorzustellen, wie in zahlreichen Fällen manifeste Tetanie mit Alkalose und aktive Rachitis — nach György mit Acidose verbunden — nebeneinander beobachtet werden können.

Calvin I. K. und Maxwell Borowsky finden entgegen den Beobachtungen von Howland und Marriot im spasmophilen Zustand eine Verringerung der Alkalireserve, die sich wieder zurückbildet. Sie halten die Alkalose nicht für eine Ursache der Tetanie. Auch M. H. Grant wendet sich gegen eine solche Anschauung, daß Verschiebungen der H-Ionenkonzentration eine Hauptrolle in der Ätiologie der Tetanie spielen können.

---

[1]) Bei der Abbindung von Extremitäten kommt es, wie bereits Geigel gezeigt hat, manchmal zu einer Steigerung der elektrischen Erregbarkeit, wobei eine Alkalose in der betreffenden Extremität auszuschließen ist (Elias und Kornfeld). Wenn Freudenberg bei der Atmungstetanie durch Abbindung einer Extremität das Auftreten einer Übererregbarkeit verhindert, so führt er das darauf zurück, daß die Decarbonisation in dem Blute dieser Extremität ausbleibt.

[2]) Auch diese Angabe scheint durch die noch nicht ausführlich mitgeteilten Erfahrungen von Ockel (Klin. Wochenschr. 2. Jahrg., S. 1671) in Frage gestellt. Vergleiche auch Knöpfelmacher. (Anm. während der Korrektur.)



Bei menschlicher idiopathischer Tetanie des Erwachsenen lagen bis vor kurzem über das Säurebasengleichgewicht fast gar keine Angaben vor. Means, Bock und Woodwell haben einige Kohlensäurebindungskurven einer tetanischen Patientin mitgeteilt, die sich aber noch innerhalb der normalen Grenzen bewegen, und auch Porges und Wagner haben in einigen nicht mitgeteilten Kohlensäurespannungsbestimmungen in der geschlossenen Alveolarluft normale Werte gefunden. Neuerdings wurden Untersuchungen mittels Blutgasanalyse an 7 Tetaniekranken mitgeteilt, die sowohl in der anfallsfreien Zeit als auch in der Periode manifester Erscheinungen ein normales Kohlensäurebindungsvermögen, also keinen Anhaltspunkt für Veränderungen in der Blutreaktion ergaben (Elias und Kornfeld).

Überdies wurde das Säureregulationsvermögen des tetanischen Organismus einer Belastungsprobe durch Zufuhr von großen Säure- und Alkalidosen unterzogen (Elias und Kornfeld l. c. — siehe pharmakologische Beeinflussung der Tetanie durch Säure). Die erhaltenen Werte für das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes sowie die Berechnung der H-Ionenkonzentration zeigten, daß der Tetaniker ebensogut wie der Normale seinen Alkali- resp. seinen Säuregehalt im Blut schützt, also über ein vollständig intaktes Säurebasenregulationsvermögen verfügt. Es sei je ein entsprechender Versuch angeführt:

Tabelle 6.
Säurebelastung bei einem Tetaniker.

Datum	Peroral zugeführte Säure- oder Alkalimenge	CO_2-Gehalt interpoliert für 40 mm CO_2 (bei 18° C)
1. III. 1921	Unbeeinflußt	66 Vol.-%
18. III. 1921	,,	66 Vol.-%
22. III. 1921 „1“	Nach 4tägiger Zufuhr von 300 ccm nHCl (Durchfälle)	53 Vol.-%
26. III. 1921 „2“	Ab 22. III. 200 ccm nHCl	63 Vol.-%
1. IV. 1921 „3“	Seit 30. III. täglich 200 ccm nHCl	57 Vol.-%
5. IV. 1921 „4“	Seit 30. III. täglich 200 ccm nHCl	59 Vol.-%
7. IV. 1921 „5“	Seit 30. III. täglich 200 ccm nHCl	57 Vol.-%
15. IV. 1921 „6“	Seit 30. III. täglich 200 ccm nHCl	59 Vol.-%
24. IV. 1921	Unbeeinflußt	68 Vol.-%
26. IV. 1921	Seit 24. IV. täglich 20 g $NaHCO_3$ — Temperatursteigerung	62½ Vol.-%

Karl Sm., 17 Jahre alt, Goldarbeiterlehrling. November 1919 erster Tetanieanfall, der sich im Laufe des Winters mehrmals wiederholt. November 1920 neuerlicher Anfall. Bei der Aufnahme (1. I. 1921) Chvostek +++, Trousseau leicht auslösbar, elektrische Erregbarkeit KSZ 0,6, ASZ 0,8, AÖZ 1,6, KÖZ 2,4. Bis zum 19. II. sehr häufig Anfälle, sodann bis 28. II. anfallsfrei. Am 1. III. nach der ersten Blutabnahme wieder Anfall. Desgleichen am 3. und 5. III. Am 15. III. sehr schwerer und langdauernder Anfall. Im Beginn

der nun folgenden anfallsfreien Zeit die zweite Blutabnahme. Vom 18. III. an erhält Pat. täglich 300 ccm nHCl. Anfangs keine Beschwerden. Am 22. III. ziemlich starke Durchfälle. Die an diesem Tag entnommene Blutprobe ergibt eine nicht unbeträchtliche Verminderung des CO_2-Bindungsvermögens (Kurve „1“). Die HCl-Zufuhr wurde nicht unterbrochen, aber wegen des bestehenden Durchfalls auf 200 ccm täglich restringiert. Daraufhin sistierten die Diarrhöen. Die am 26. III. angestellte Blutuntersuchung ergibt, daß das CO_2-Bindungsvermögen des Blutes wieder stark gestiegen, wenn auch nicht ganz bis zur Norm zurückgekehrt war (Kurve „2“). Da also trotz Fortdauer der Säurezufuhr die Alkalireserve des Blutes sich wieder vermehrt, scheint es wahrscheinlich, daß an der starken Herabsetzung des CO_2-Bindungsvermögens am 22. III. auch die Durchfälle beteiligt waren, zumal da wir auch sonst bei Durchfällen gelegentlich ein leichtes Sinken des CO_2-Bindungsvermögens beobachtet haben. Der Versuch wurde deshalb wiederholt, und zwar erhielt Pat. vom 30. III. an täglich 200 ccm nHCl, die er durch 16 Tage ohne jegliche Beschwerden zu sich nahm. Die am 1., 5., 7. und 15. IV. vorgenommenen Blutuntersuchungen (Kurve „3“, „4“, „5“ und „6“) ergaben, daß sich die Alkalireserve des Blutes auf ein etwas niedrigeres Niveau eingestellt hatte und auf diesem Niveau trotz fortdauernder Säurezufuhr dauernd stehen blieb. Auch am 16. Tag war die CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes nicht geringer als in den ersten Tagen nach Beginn der Säurezufuhr. Nach Aussetzen der Säurezufuhr stieg die Alkalireserve wieder zum alten Wert (24. IV. 1921). Schließlich wurde bei demselben Pat. noch ein Versuch zur Prüfung der Regulationsfähigkeit gegenüber Alkalien angestellt, und zwar erhielt er ab 24. IV. täglich 20 g $NaHCO_3$, vom 26. IV. an zeigte Pat. jedoch leichte Temperatursteigerungen und Rasselgeräusche über den Lungen, so daß der Versuch unterbrochen werden mußte. Die am 26. IV. vorgenommene Blutuntersuchung zeigte, daß die CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes gegenüber dem 3 Tage vorher festgestellten Wert sogar etwas abgesunken war, was natürlich nach dem oben Gesagten in keiner Weise zu verwerten ist (dieser letzte Wert ist nicht in die graphische Darstellung aufgenommen).

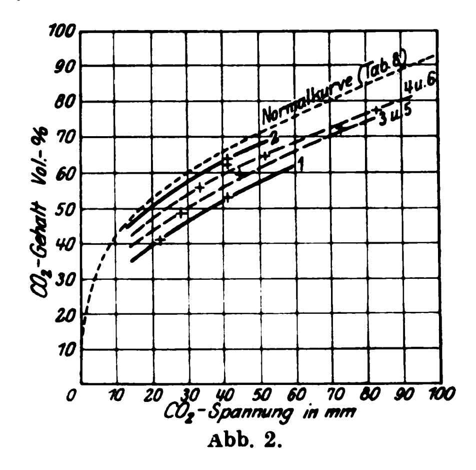


Abb. 2.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß 1. bei diesem Patienten trotz länger dauernder Zufuhr größerer Säuredosen bzw. größerer Alkalidosen, die beide genügten, um das CO_2-Bindungsvermögen des Blutes merklich zu ändern, es zu keiner Verschlimmerung des Zustandes gekommen ist. Bei der protrahierten Säurezufuhr kam es ganz allmählich zu einer merklichen, allerdings durchaus noch nicht bedeutenden Herabsetzung des Kohlensäurebildungsvermögens. Das nach einigen Tagen erreichte etwas niedrigere Niveau sinkt aber dann trotz fortgesetzter Säuredarreichung nicht weiter ab. Nach Einstellung der Säurezufuhr steigt das Kohlensäurebindungsvermögen bald wieder zur Norm an. Ein derartiges Verhalten konnten wir ebenso auch bei normalen Menschen beobachten. Es kommt also infolge der Säurezufuhr, „wenn man die für den Chlorstoffwechsel von Veil geprägten Ausdrücke auf diese Verhältnisse übertragen darf, zunächst zu einer Ausschwemmung der Alkaliplethora, dann erst setzt die Regulation beim Tetanischen wie beim Normalen voll ein und schützt den Organismus vor einem weiteren Absinken der Aklalireserve des Blutes.“

„Da nach dem Angeführten Tetaniekranke sowohl im manifesten Stadium wie im Stadium der Latenz keinerlei Veränderungen in ihrem Säurebasenhaushalt

zeigen, so kann eine solche Veränderung nicht mehr als pathogenetischer Faktor für das tetanische Zustandsbild, für das Erscheinen des Erbschen, des Trousseauschen, des Chvostekschen Symptoms in Betracht kommen. Für den tetanischen Anfall selbst ist dieser Schluß nicht ganz beweisend, weil man den sicher etwas gezwungenen Einwand gelten lassen muß, daß die Blutgasanalysen nicht knapp vor dem nie vorauszusehenden Anfalle angestellt worden sind."

Zusammenfassung. Überblicken wir das vorliegende Material über die Beziehungen zwischen dem Säurebasenhaushalt und der Nervenerregbarkeit, so können wir eigentlich sicher bisher nur 2 negative Schlüsse ziehen: 1. Es gibt sicherlich Formen von Tetanie, bei denen eine Störung im Säurebasenhaushalt keine ätiologische Rolle spielt. Hierher gehören vor allem die Fälle von idiopathischer Tetanie des Erwachsenen. 2. Daß Störungen im Säurebasenhaushalt die Nervenerregbarkeit bei normalen und tetanischen Individuen beeinflussen, ist bis zu einem gewissen Grad wahrscheinlich gemacht, aber durchaus noch nicht sicher erwiesen.

Zwei Formen der experimentellen Tetanie, die Atmungstetanie und die Tetanie nach Pylorusverschluß scheinen ja zunächst unbedingt für die Alkalose als erregbarkeitssteigerndes Moment zu sprechen. Aber schon die Erfahrung, daß Kochsalzinjektion, also die Zufuhr eines einfachen Neutralsalzes genügt, um die tetanischen Erscheinungen nach Pylorusverschluß aufzuheben, spricht absolut gegen die Alkalose als Ursache dieses tetanischen Zustandsbildes. Wir werden gezwungen, auf andere Ionenwirkungen unsere Aufmerksamkeit zu richten. Wir wissen z. B., daß ein Überwiegen der einwertigen Kationen gegenüber den zweiwertigen Erdalkaliionen (vgl. Kramer, Tisdall and Howland), ein Überwiegen des Schwefelsäure-, des Salpetersäure-, des Kohlensäureions gegenüber dem Chlorion, ein Überwiegen des K-Ions gegenüber dem Na-Ion (z. B. Frank, Kramer, Tisdall and Howland — vgl. auch Wernstedt über die tetanogene Wirkung der K-reichen Kuhmilchmolke) nach der Angabe der genannten Autoren zu einer erhöhten elektrischen Erregbarkeit führen. Es wird daher nötig sein zu untersuchen, ob nicht in gleicher Weise bei allen in Betracht kommenden Krankheitsbildern eine dieser Störungen nachzuweisen ist. Es könnte aber auch sehr wohl sein, daß den verschiedenen Formen von Tetanie verschiedene derartige Störungen zugrunde liegen. Die beiden eben angeführten experimentellen Tetanien, die Atmungstetanie und die Tetanie nach Pylorusverschluß könnten vielleicht auch auf eine der angeführten Ionenverschiebungen, etwa auf die Chlorverarmung der Zellen zurückgeführt werden. Bei der Tetanie nach Pylorusverschluß wäre das ohne weiteres verständlich und die Coupierung der Tetanie durch HCl und NaCl mit einer solchen Vorstellung leicht in Übereinstimmung zu bringen. Aber auch bei der Überventilation müssen die Blutkörperchen, wohl auch die Körperzellen die durch den Kohlensäureverlust im Blut im Überschuß vorhandenen Kationen durch Abgabe von Chlorionen wieder neutralisieren (Hamburger, F. Mc Lean, Murray jun. and L. J. Henderson[1]) u. a.). Eine derartige überstürzte Chlorabgabe aus dem Gewebe muß notwendigerweise zu einer Störung des Verhältnisses $\frac{Cl'}{[SO_4''][NO_3'][HCO_3']}$ führen und damit zu einer Erhöhung der

[1]) Neuerdings wieder Dautrbande, L. and H. W. Davies.

Erregbarkeit. Ebenso wäre auch eine andere bisher nicht genannte Form der experimentellen Tetanie zu erklären, die nach forcierter Diuretindiurese an chlorarm ernährten Kaninchen zustande kommt (Grünwald). Auch hier kommt es zu fortgesetzten Chlorverlusten und zu Störungen des genannten Quotienten. Daß gerade die Salzsäure in mittleren Dosen (Scheer, Freudenberg und György, Wagner) sich therapeutisch gegen tetanische Zustände bewährt, daß NaCl und KCl sich erfolgreich gegen Tetanie anwenden läßt, wäre damit in guter Übereinstimmung. Aber derartige Hypothesen lassen sich wohl noch viele aufstellen und es wird Aufgabe der nächsten Jahre sein, weniger Hypothesen und mehr Tatsachen zu finden.

C. Beziehungen des Säurebasenhaushaltes zur Pathogenese der Epilepsie.

Brauchbare tierexperimentelle Erfahrungen über Änderungen der Gehirnrindenerregbarkeit bei Verschiebungen im Säurebasenhaushalt stehen uns nur wenige zur Verfügung. Wenn wir von den alten Versuchen mit direkter Applikation der Säurelösungen auf die Gehirnrinde absehen wollen, wären zunächst Säureinfusionsversuche zu nennen, bei denen die elektrische Erregbarkeit der Gehirnrinde an Hunden sowohl nach Salzsäure wie nach NaH_2PO_4-Vergiftung gesteigert gefunden wurde (Elias). Auch die thermische Erregbarkeit der Gehirnrinde wurde durch Anbringung der Trendelenburgschen Kapsel geprüft und nach Infusion von saurer NaH_2PO_4-Lösung erhöht gefunden, während Infusion der schwach alkalischen Na_2HPO_4-Lösung in diesen Versuchen ohne Wirkung blieb.

Die menschliche Epilepsie.

Zur Besprechung von Störungen im Säurebasenhaushalt bei menschlicher Epilepsie wird es aber nötig sein, die Angaben über Reaktionsveränderungen im präparoxysmalen Stadium von denen im paroxysmalen und im postparoxysmalen streng gesondert zu halten. Daß eine so gewaltige Muskelarbeit, wie sie ein epileptischer Anfall mit sich bringt, zum Auftreten von Kohlensäure, Milchsäure, Phosphorsäure und so im paroxysmalen und postparoxysmalen Stadium zu allen Regulationserscheinungen führt, die die intermediäre Entstehung von Säuren notwendig macht, ist selbstverständlich. Hier wollen wir uns aber nicht mit diesen sekundären Verschiebungen im Säurebasenhaushalt beschäftigen, die in das Kapitel der Muskelphysiologie gehören, sondern nach eventuellen Verschiebungen im präparoxysmalen Stadium forschen, die ätiologisch vielleicht von Bedeutung sein können, jedenfalls aber uns einmal einen Einblick in die intermediären Stoffwechselvorgänge bei Epilepsie gewähren werden.

Schon im Jahr 1885 hat v. Jaksch der Vermutung Ausdruck gegeben, daß epileptische Anfälle, die nach Diätfehlern auftreten, vielleicht auf einer Autointoxikation vor allem mit Aceton und Acetessigsäure, also mit Säuren beruhen.

Eine Herabsetzung der Blutalkalinität vor dem epileptischen Anfall wurde aber erst zu Beginn des Jahrhunderts, und zwar mit ganz einfachen Methoden nachgewiesen (Pugh und Tolone). Rohde, der sich sehr eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat, findet vor dem Anfall eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung, eine Zunahme der Acidität, der Phosphorsäure, der ätherlöslichen

Säuren und der Harnsäure im Urin und Allers betont ausdrücklich, daß durch Infektionskrankheiten, durch Fleischkost, also durch Faktoren, die im Sinne einer Säuerung wirken werden, die epileptischen Erscheinungen gesteigert werden[1]).

Bemerkenswert erscheint es, daß ebenso wie bei Tetanikern auch bei Epileptikern präparoxysmal eine Retention von Wasser und Mineralstoffen eintritt, die postparoxysmal zu einer entsprechenden Ausschwemmung führt (Rohde, Allers, Frisch und Walter), so daß sich uns die engen Beziehungen zwischen Epilepsie und Tetanie nicht nur beim Studium der klinischen Erscheinungen (Redlich und später viele andere), sondern auch bei Betrachtung der Stoffwechselstörungen aufdrängen. Ob dieses Verhalten mit einer Säurequellung zusammenhängt, wie Frisch und Walter anzunehmen scheinen, müßte natürlich erst bewiesen werden. Vgl. übrigens die theoretischen Überlegungen von Vollmer, der, Anhänger der Alkalosehypothese der Tetanie, analoge Verhältnisse bei Epilepsie annimmt, freilich ohne bisher experimentelle Grundlagen dafür gebracht zu haben. Auch die bei Säurevergiftung (Allers und Bondy) und im schweren Diabetes (Gerhardt und Schlesinger) nachgewiesene Calciumvermehrung im Blut erscheint durch die jüngsten Beobachtungen von Frisch und Weinberger bei Epilepsie im präparoxysmalen Zustand festgestellt.

Von französischer Seite wurde neuerdings auf das Auftreten von epileptischen Anfällen bei schwer acetonämischen Diabetikern aufmerksam gemacht. Labbe Marcel hat 4 solche Fälle beobachtet, die, wie er selbst sagt, außerordentlich selten sind. Bei 2 von diesen 4 Fällen wurde keine Soda gegeben, so daß der Autor die Annahme Blums, daß solche Anfälle die Folge der Alkalitherapie wären, strikte ablehnt, und sie für eine Folge der durch die Acetonämie bewirkten Störung des Säurebasenhaushaltes ansieht. Vgl. die vom pathologisch-physiologischen wie vom klinischen Standpunkt sehr interessante zusammenfassende Darstellung von F. Frisch. Vgl. auch Kaufmann und die Epilepsie in Lewandowskys Handbuch der Neurologie Bd. 4 von Hartmann und H. di Gaspero.

B. H. Shaw hält die „Acidose" und ihre Behandlung für außerordentlich bedeutungsvoll für die Klinik der Psychosen überhaupt und der Epilepsie im besonderen. Er sucht seine Ansicht in Kaninchenversuchen durch intravenöse Injektion von 2 ccm Harn eines acidotischen Kranken zu beweisen. Für gewöhnlich ruft eine solche Injektion schwere Erscheinungen hervor. Diese wurden aber nicht ausgelöst, wenn der Harn vorher neutralisiert worden war. Es ist klar, daß Erscheinungen nach Injektion von Harn eine sichere Deutung nicht gestatten und daß die Neutralisation des Harnes neben der Abstumpfung der eventuell vorhandenen Säure auch noch eine Reihe von physikalisch-chemischen Änderungen in den Harnkolloiden bewirkt, die für die Toxizität des Harnes bestimmend sein können.

[1]) Nach den Untersuchungen von Bisgaard und seinen Mitarbeitern besteht bei genuiner Epilepsie eine „typische Dysregulation", d. h. eine Abweichung von der von Hasselbalch aufgestellten Beziehung zwischen Ammoniak N und [H^+] des Harns. Uns im Original nicht zugänglich. Wäre übrigens nach den Untersuchungen von Frisch zu erwarten.

In der nordischen Literatur, die uns im Original nicht zugänglich ist, wird häufig das Bestehen einer präparoxysmalen Alkalose angenommen (Jarlow: zit. nach Mordre Kjelland). Mordre Kjelland findet bei Epileptikern die Alkalireserve im Durchschnitt etwas höher als beim Normalen. Daraus läßt sich noch nicht auf eine Alkalose schließen. Kjelland konnte übrigens auch die Alkalireserve durch Zufuhr von $NaHCO_3$ erheblich steigern, ohne Anfälle auszulösen. Auch dies spricht gegen die Annahme einer ätiologischen Bedeutung einer übrigens nicht sicher nachgewiesenen Alkalose für die Entstehung des epileptischen Anfalls. Eigene Beobachtungen, in denen der Versuch gemacht wurde, durch protrahierte große Säure- und Alkaliabgaben per os an mehreren Kranken zum Teil mit periodischer Epilepsie den Verlauf der Krankheit in dem einen oder anderen Sinn zu beeinflussen, ergaben kein eindeutiges Resultat.

Wollen wir das Wenige, was an zum Teil kontroversem Wissensmaterial über die Beziehungen zwischen Störungen im Säurebasenhaushalt und Epilepsie uns vorliegt, zusammenfassen, so müssen wir sagen, indirekte Anhaltspunkte für die Annahme einer Bildung von sauren Substanzen im präparoxysmalen Stadium wurden gegeben, doch gestatten sie keinerlei Einblick in die eventuell vorliegende Störung des Basenhaushaltes.

D. Beziehungen des Säurebasenhaushaltes zu den Erscheinungen der Narkose.

Die Beziehungen zwischen Narkose und Störungen im Säurebasenhaushalt wurde mittels moderner Methode zunächst von amerikanischen Forschern studiert. Menten und Crile haben im Jahre 1915 an Kaninchen die $[H^{\cdot}]$ im Blut während der Narkose erhöht gefunden. Aber 45 Minuten nach Beendigung der Narkose sind wieder normale Verhältnisse im Blut eingetreten. Caldwell und Cleveland haben am Patienten, W. H. Morris und Carter an Hunden in der Äthernarkose eine Abnahme des Plasmabicarbonats beschrieben. Danach müßte es sich um eine Hypokapnie mit gleichzeitiger Erhöhung der $[H^{\cdot}]$ handeln. Auch Collip, der an ätherisierten Hunden die CO_2-Spannung in der Alveolarluft und den CO_2-Gehalt im Blut bestimmte, findet durch Rechnung eine erhöhte $[H^{\cdot}]$. Atkinson und Ets hat an demselben Versuchsobjekt ein Sinken des CO_2-Bindungsvermögens und ein Steigen der $[H^{\cdot}]$ im Blutplasma feststellen können. Henderson und Haggard fanden in ihren Versuchen mit oberflächlicher Äthernarkose an Hunden eine Herabsetzung der CO_2-Kapazität des Blutes und der CO_2-Spannung in der Alveolarluft, die sie durch Überventilation erklären. van Slyke, Austin und Cullen haben ebenfalls an verschieden tief narkotisierten Hunden die p_H zum Teil mit Gasketten, zum Teil colorimetrisch, zum Teil rechnerisch aus der Proportion $\frac{BHCO_3}{HCO_3}$ bestimmt. Das Bicarbonat wurde zum Teil gasanalytisch, zum Teil durch Titrimetrie festgestellt. Sie finden auch gleichzeitig mit oder kurze Zeit nach Beginn der Narkose im Gegensatz zu Henderson und Haggard ein Steigen der $[H^{\cdot}]$ und ebenso fällt auch die Alkalireserve in fast allen Versuchen. Die CO_2-Spannung steigt. Es handelt sich in diesen Versuchen nicht um eine Kompensationserscheinung einer Überventilationsakapnie, sondern

um ein Absinken der Alkalireserve durch Auftreten von Säure. Die Diskrepanz zwischen den Versuchen von van Slyke und von Henderson und Haggar dürfte darauf zurückzuführen sein, daß Henderson und Haggard die Narkose absichtlich anders leiten, wahrscheinlich über ein Erregungsstadium führen. Der während und nach der Narkose ausgeschiedene Harn ist stark sauer, wie erst jüngst György und Vollmer nachgewiesen haben, und enthält, wie man schon lange weiß, wechselnde Mengen von Acetonkörpern. Doch scheint nicht das Auftreten von Acetonkörpern die Ursache dieser Verschiebung im Säurebasenhaushalt zu sein, wie es Reimann und Bloom vermutet haben, wenigstens konnte Short nachweisen, daß die Acetonkörper nicht rasch genug erscheinen, um das Herabgehen der Alkalireserve zu erklären.

Jedenfalls darf man annehmen, daß die Verschiebungen im Säurebasenhaushalt während der Narkose je nach der Leitung der Narkose verschieden sind.

III. Die Blutdrucksteigerung, ihre Entstehung und ihr Mechanismus.

Von

H. Kahler-Wien.

Inhalt.

Literatur[1]).

Abelous et Bardier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 67, S. 88. 1909; Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 11. 1909.
Adam: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68, S. 177. 1909.
Addis: Arch. of internal med. Tom. 29, p. 539. 1922.
Adler, L.: Arch. f. Gynäkol. Bd. 95, S. 349. 1912.
Adrian: Zeitschr. f. Urol. Bd. 4, S. 355. 1910.
Ajello: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 18, S. 453. 1921.
Albrecht, E.: Der Herzmuskel. II. Teil.
Alder: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 31.
d'Alessandro: Gazz. d. osp. e d. clin. 1911. Nr. 16.
Alexandre et Moulinier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 84, p. 696. 1921.
Allen: Journ. of the Americ. med. assoc. Tom. 74. 1920.
Alvarez: Arch. of internal med. Vol. 26. 1920.
Alwens: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98, S. 137. 1910.
Ambard: Sem. méd. 1906. Nr. 31.
— **et Aubertin**: Arch. gén. de méd. Vol. 1, p. 511. 1904.
— **et Beaujard**: Arch. gén. de méd. Vol. 1, p. 20. 1904.
Anglada et Mestrezat: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 4. 1913.
Anrep: Journ. of physiol. Tom. 45, p. 307 u. 318. 1913.
Antoine: Wien. med. Wochenschr. 1922. Nr. 14, S. 615.
Apelt: Neurol. Zentralbl. 1909. S. 658.
Arnold: Ref. Malys Jahresber. Bd. 38, S. 169. 1908.
Arnoldi und Leschke: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 364. 1921.
Aschner: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 27; Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 28.
— Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918.
Aschoff: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 15, S. 215. 1912; Lehrb. d. pathol. Anat. 4. Aufl. 1919.
— **und Cohn**: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 12, S. 187. 1908.
Ascoli: Vorlesungen über Urämie. Jena 1903.
Asher: Zeitschr. f. Biol. Bd. 58, S. 274. 1912.
Asp: Zit. nach **Tigerstedt**: l. c.
Aubertin et Clunet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 62, p. 595. 1907.
Backman: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 20, S. 5. 1908; Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, S. 166. 1912; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 4, S. 63. 1916.
Baduel: Riv. crit. di clin. med. 1908.
Bahard et Petit: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 81.
v. Bamberger: Volkm. Vortr. 173 (inn. Med. 58). 1879.
Barantschik: Zit. nach **Rutkewitsch**: l. c.
Barbour and Rapaport: Journ. of the Americ. med. assoc. Tom. 76, p. 492. 1921.
Barié: Zit. nach **Rutkewitsch**: l. c.
Barrington: Heart Tom. 6, p. 163. 1915.
Bartels: Volkm. Vortr. 25 (inn. Med. 9). 1871.
v. Basch: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, S. 502. 1881; Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 11—14 u. 16.
— Physiologie und Pathologie des Kreislaufes. Wien 1892.
— Die Herzkrankheiten bei Arteriosklerose. Berlin 1901.
Bauer, J.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107, S. 39. 1912 und Bd. 126, S. 196. 1918.
— Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 2. Aufl. Berlin-Wien 1921.
Baumgarten: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 12, 1098. Disk.
Bayer, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 162. 1907.
v. Bayern, Herzog K. Th.: Zit. nach **Schieck**: l. c.
Bayliss: Journ. of physiol. Tom. 14, p. 303. 1893 und Tom. 23, Suppl., p. 14. 1899.
Beckmann: Würzb. physikal.-med. Ges. Bd. 9, S. 142.

[1]) Die Literatur ist mit Herbst 1922 abgeschlossen. Von späteren Arbeiten sind nur die wichtigsten in Fußnoten angeführt.

Begun und Münzer: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 20. 1919.
Behrenroth: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113, S. 393. 1914.
Beitzke: Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 4.
Beneke: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 12. 1908. Disk.
v. Bergmann: Ref. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 3.
Bergouignan et Fießinger: Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris Vol. 23, p. 425. 1906.
Bergstrand: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 231, S. 315. 1921.
Bernard, L.: Rev. de méd. Okt. 1907. S. 977.
Beth: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3. 1921.
Bezold: Untersuchungen über die Innervation des Herzens. 1863.
— und Bever: Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1866. S. 833.
— und Gscheidlen: Unters. a. d. physiol. Laborat. in Würzb. Bd. 2, S. 355. 1867.
Biach: Jahrb. f. Psychol. u. Neurol. Bd. 35. 1915.
Biedl: Wien. klin. Wochenschr. 1896. S. 157; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 67. 1897.
— Innere Sekretion. 3. Aufl. Berlin-Wien 1916.
— und Reiner: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 79. 1900.
Bier: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 147, S. 256. 1897; Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 16.
Biernacki: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19.
Billigheimer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 1. 1921.
Bing: Berl. klin. Wochenschr. Nr. 36. 1906.
— und Jacobsen: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113. 1914.
Bingel und Claus: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 100, S. 412. 1910.
— und Strauß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 476. 1909.
Binswanger: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 29, S. 601. 1918.
Binz: Dtsch. med. Wochenschr. 1879. Nr. 48—49 und 1880. Nr. 13.
Bittorf: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81, S. 65. 1904; Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 18; Zentralbl. f. inn. Med. 1909. Nr. 33; Dtsch. med. Wochenschr. 1910; Nr. 46. 28. Kongr. f. inn. Med. 1911. S. 357.
Blum: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1901.
Bogolepoff: Rev. de soc. méd. Vol. 10. 1876.
Böhm: Bioch. Zeitschr. Bd. 16, S. 313. 1909.
— und Berg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 5, S. 329. 1876.
Bondi und Müller: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 569. 1909.
Borchardt: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 18. 1920.
— und Bennigson: Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 2275.
Boruttau: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 78. 1899.
Bouveret: Wien. med. Jahrb. Bd. 2, S. 279. 1901.
Bradford: Journ. of physiol. Tome 23, S. 415. 1899.
Brasch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103. 1911.
Braun, L.: Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 36—37, S. 749.
Brieger: Med. Klinik 1918. Nr. 22.
Brodie and Dixon: Journ. of physiol. Tom. 30, p. 476. 1904.
Bröking: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 4, S. 220. 1907.
— und Trendelenburg: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 168. 1911.
Brodzki: Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 27; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93. 1908.
Brooks: Journ. of exp. med. Tom. 14. 1911.
— and Luckhardt: Americ. Journ. of physiol. Tom. 40, p. 49. 1916.
Brown-Séquard: Zit. nach Biedl: l. c.
Bruns und Genner: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 37.
Buchholtz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, S. 30. 1918.
v. Buhl: Mitt. a. d. pathol. Inst. zu München 1879. S. 38.
Buttermann: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 74, S. 1. 1902.
Campbell: Journ. of physiol. Tom. 23, p. 301. 1898.
Cannon and Hoskins: Americ. Journ. of physiol. Tom. 29, p. 274. 1911.
Cantieri: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 42.
Capps: Journ. of the Americ. med. assoc. Tom. 2, p. 1350. 1912.

Carnot et Rathéry: Ref. Presse méd. Vol. 28, p. 802. 1920.
Carrière: Zit. nach Carrieu: l. c.
Carrieu: Rev. de méd. Okt. 1911.
Cavazzani: Arch. ital. di biol. Vol. 18, p. 158. 1893.
Ceelen: Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 4.
Chauffard: Presse méd. Vol. 21. 1913.
— et Laedenich: Maladies des reins (N. tr. d. méd. et de therap. Vol. 21. Paris 1909).
— Laroche et Grigaut: Sem. méd. 1912. Nr. 5 u. 24.
Christeller: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3, S. 533. 1881.
Chvostek: Morbus Basedowi und Hyperthyreosen. Berlin 1917; Wien. med. Wochenschr. 1921. Nr. 44, 45, 47.
Clough: John Hopkins Hosp. Bull. 1920. p. 266.
Cohn, E.: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 7.
Cohnheim: Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Bd. 2. 1880.
— und Lichtheim: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 69, S. 106. 1877.
Cohnstein und Zuntz: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 303. 1888.
Combe: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 4, S. 13 u. 82. 1906.
Comessatti: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 190. 1910.
Crawford: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1918.
Cummings: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 17. S. 581. 1921.
Curschmann, H.: Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 42; Med. Klinik 1919. Nr. 51.
Cushing: Zit. nach Hauptmann: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Orig. Bd. 14. 1913.
Cyriax: Quart. Journ. of med. Tom. 14, p. 309. 1921.
v. Czyhlarz: Wien. klin. Rundsch. 1900. Nr. 15.
Dacosta and Longstreth: Americ. Journ. of the med. sciences Bd. 7. 1880.
Dale and Richards: Journ. of physiol. Tom. 52, p. 110. 1919.
Darré: Ref. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Vol. 11, p. 714. 1907.
Dastre et Loye: Arch. de physiol. 1886.
— et Morat: Rech. exp. sur le syst. nerv. vasomoteur 1884.
David: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 21.
Delille, A.: Zit. nach Rutkewitsch: l. c.
Determann: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. S. 871.
— und Bröking: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 21.
Deussing: Med. Klinik 1913. Nr. 34.
De Vries Reilingh: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83, S. 251. 1916.
Dickinson: Brit. med. Journ. 15. IV., 3. VI. 1876.
Dietl und Fritz: Med. Klinik 1921. Nr. 25.
Dmitrenko: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68, S. 457. 1907.
Doll und Siebeck: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 116. 1914.
Donath: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 48, S. 65. 1903.
Dorner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 21. 1920.
Dresel: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 35; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 22, S. 34. 1921; Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 9.
Dreyer: Americ. Journ. of physiol. Tom. 2. 1899.
Drouven: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 112. 1913.
Dubois: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 37, S. 206. 1913.
Du Bois-Raymond, Brodie und Müller: Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1907. Suppl., S. 37.
Dunin: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54, S. 353. 1904.
Durdufi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43, S. 115. 1900.
Edel: Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 43.
Edgren: Die Arteriosklerose. Leipzig 1898.
Ehrmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 97. 1905 und Bd. 55, S. 39. 1906.
Eichler: Berl. klin. Wochenschr. 1907.
Enebuske: Boston med. and surg. Journ. Tom. 185. 1921.
Enesco: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Bukarest Vol. 3, p. 21. 1921.
Eppinger: Med. Klinik 1921. Nr. 6.
— und Heß: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67. S. 345. 1909 und Bd. 68, S. 205. 1909.
— und Kloß: Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 41ff.

Eppinger und Schiller: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2. 1921.
Erben: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50, S. 441. 1903.
Erlanger: John Hopkins Hosp. Rep. Tom. 12, p. 53. 1904; Americ. Journ. of physiol. Tom. 40. S. 401. 1916.
Eskuchen: Die Lumbalpunktion. Berlin-Wien 1919.
Evans: Quart. journ. of med. Vol. 14, p. 215. 1921.
Ewald: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 71, S. 453. 1877; Dtsch. med. Wochenschr. 1883. S. 207. Disk.
Faber: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 580. 1911.
Fahr: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 9. S. 15. 1912; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 15, S. 215 u. 234. 1912; Dtsch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 8 u. 9; Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 18; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 226, S. 119. 1919; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 134, S. 366. 1920; Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 27.
Falta: Die Krankheiten der Blutdrüsen. Berlin 1913; Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 19, S. 518; Med. Klinik 1921. Nr. 6; Wien. med. Wochenschr. 1921. Nr. 28 u. 29.
— und Ivcovic: Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 51.
Fazzari: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 18, S. 532. 1921.
Federn: Blutdruck und Darmatonie. Leipzig und Wien 1894; Wien. med. Wochenschr. 1896. Nr. 51; Wien. med. Presse 1898. Nr. 21; Wien. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 33; 1909. Nr. 6; 1910 Nr. 16.
Fellner: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 14, S. 370. 1901; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 84, S. 408. 1905 und Bd. 88, S. 1. 1907.
— und Rudinger: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 57; Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 15 u. 16.
Fießinger, C. und N.: Sem. méd. 1913. Nr. 47.
Filehne: Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1879. S. 386.
Fischer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 469. 1913.
— und Schlayer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98, S. 164. 1910.
Fleisch: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 171, S. 86. 1918; Med. Klinik 1921. Nr. 51.
Foà: Ref. Ber. üb. ges. Physiol. Bd. 11. 1922.
Fraenkel, A.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 4, S. 1. 1882; Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 32; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 395. 1909.
— und Schwartz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 79. 1907.
Fraenkel, F.: Inaug.-Dissert. Freiburg 1886. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 103. 1886.
Francois-Franck: Gaz. hebd. 2. Sér. Tom. 24, p. 228. 1887; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 68, p. 1130. 1910.
Frank, E.: Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 14; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 397. 1911.
Frank, O.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 41, S. 1. 1901.
Franke, F.: Med. Klinik 1921. Nr. 21.
Frankl-Hochwart und Fröhlich: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103. 1911.
Freiman: Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 3, S. 113. 1911.
v. Frey, M.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 46, S. 398. 1890.
Frey, W.: Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1912. Nr. 17; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106. 1912 und Bd. 123. 1917; Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 39; Ergebn. d. inn. Med. Bd. 19, S. 412. 1921; Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 7 und 1921. Nr. 40; Med. Klinik 1922. Nr. 16.
— und Hagemann: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 25, S. 271. 1921.
Friedländer und Schlesinger: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 3, S. 297. 1898.
Fröhlich und Meyer: Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 289.
Fuchs, E.: Lehrb. d. Augenheilk. 12. Aufl. Leipzig und Wien 1910.
Fuchs, R. F.: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 2, S. 15. 1903.
Fühner: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.
Full: Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 48; Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 32.
Fundner: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 14.

Fürbringer: Zentralbl. f. inn. Med. 1896. Nr. 1.
v. Fürth: Ergebn. d. Physiol. Bd. 8, S. 524. 1909.
Galabin: Zit. nach Zander: l. c.
Gaultier et Chevalier: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Nov. 1907.
Geigel: Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 28; Lehrb. d. Herzkrankh. München und Wiesbaden 1920; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229, S. 345. 1921; Ergebn. d. inn. Med. Bd. 20, S. 1. 1921.
Geisböck: Kongr. f. inn. Med. 1904; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 363. 1905.
Gerhardt, D.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 162. 1900.
— Die Herzklappenfehler. Wien und Leipzig 1913.
Gibson: Edinburgh. med. Journ. Tom. 13. 1908 und N. S. Tom. 6. 1911.
Gilewski: Wien. med. Wochenschr. 1869. S. 60.
Gley and Quinquaud: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Vol. 19, p. 355. 1921.
Gluzinski: Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 1663.
Goddard: Zit. nach de Jager.
Goldscheider: Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. Bd. 23. 1919 und Bd. 25. 1921.
Goldstein: Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 3 u. 4.
Goldzieher: Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 809.
— und Molnar: Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
Goltz: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 29, S. 394. 1864; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 11, S. 82. 1875.
Goodall, Strickland und Rogers: Brit. med. Journ. 1920. S. 588.
Gottlieb: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38, S. 99. 1897 und Bd. 43, S. 286. 1900.
— und Magnus: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47, S. 135. 1902 und Bd. 48, S. 662. 1902.
Gouget: Presse méd. 1907. p. 745.
Grawitz und Israel: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 77, S. 315. 1879.
Greer and Wells: Arch. of internal med. Tom. 4, p. 291. 1909.
Griesbach: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 43.
Grigaut, Brodin und Rouzaud: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 12, S. 41, 1920.
Grober: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 502. 1907.
Groedel: Kongr. f. inn. Med. 1904.
Groß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 74, S. 296. 1902.
Großmann: Wien. med. Wochenschr. 1908. Nr. 39 u. 40; Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 29 u. 30.
Grützner und Heidenhain: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 16, S. 47. 1878.
Guggenheimer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107. 1912 und Bd. 137. 1921.
Guillard: Zit. nach Biedl: l. c.
Gull und Sutton: Med. chirurg. Transact. Tom. 55, p. 273. 1872.
Gumprecht: 19. Kongr. f. inn. Med. 1901. S. 260.
Guth: Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 53, S. 94. 1922.
Hagelberg: Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 40.
Halban: Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 10, S. 237.
Halliburton, Candler and Sikes: Journ. of physiol. Tom. 38. 1909.
Hallion: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 84, p. 515. 1921.
Hallopeau: Union méd. 1884. p. 29.
Hamburger: Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1896. S. 332.
Hanssen und Knack: Klin. Monatsschr. f. Augenheilk. Bd. 59, S. 262. 1917.
Härle: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92. 1921.
Harpuder: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 74. 1919.
Hartz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 337. 1921.
Hasebroek: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 77, S. 350. 1903; Dtsch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 21.
Hasenfeld: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 59, S. 193. 1897.
Hecht, E.: Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1918. Nr. 15—17.
Hecht, V.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 21, S. 247. 1910.
Hecht und Langstein: Allg. Wien. med. Ztg. 1900. S. 418.
Heidenhain: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 504. 1870 und Bd. 5, S. 77. 1872.

Heinz: Handb. f. exp. Pathol. Bd. 1, S. 1055. 1905.
Heitler: Med. Klinik 1910. Nr. 40.
Henes: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111. 1913.
Hensen: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 67, S. 436. 1900.
Hering, E.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 306. 1920.
Herxheimer: Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 11; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 15, S. 211. 1912.
Herz, H.: Wien. med. Presse 1902. Nr. 31.
Herzfeld: Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. 1918. S. 311.
Heß, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 95, S. 482. 1909; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91. 1921; Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 36.
Hesse: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89. 1907.
Heubach: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 31. 1878.
Heubner: Therap. Monatsh. Bd. 23, S. 545. 1909.
Hill: Heart. Tom. 1, p. 73. 1910.
— and Flack: Brit. med. Journ. 1909. p. 272 u. 927.
Hirsch, C.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 68, S. 55. 1900.
— und Beck: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 69, S. 503. 1901 und Bd. 72, S. 560. 1902; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 54, S. 54. 1905.
— und Stadler: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81, S. 383. 1904; Mitt. a. d. Grenzgeb. Bd. 15, S. 448.
Hirsch, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 75, S. 198. 1916.
Hitzenberger: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, H. 3, S. 461. 1921.
— und Richter-Quittner: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, H. 2. 1921.
Höber: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Berlin 1919.
Hochhaus: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 44; Kongr. f. inn. Med. 1904.
Hoepffner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, S. 485. 1908.
Holler: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 29. 1921.
Hollinger: Bioch. Zeitschr. Bd. 16. 1909.
Holobut: Wien. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 49.
Holsti: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 38, S. 122. 1886.
Homberger: Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 13, S. 209. 1921.
Hopkins: Americ. Journ. of the med. sciences Tom. 149. 1915.
Hörmann: Arch. f. Gynäkol. Bd. 75, S. 527. 1904.
Horn: Med. Klinik 1916. Nr. 8.
Horner: 25. Kongr. f. inn. Med. 1908. S. 493.
— Der Blutdruck des Menschen. Wien und Leipzig 1913.
Hornowski und Nowicki: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 192, S. 338. 1908; Sem. méd. 1908. Nr. 25.
Hoskins: Journ. of pharmacol. and exp. therap. Tom. 3, No. 1. 1911.
Houssay: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 85, p. 35. 1921.
Hovens: Ref. Zentralbl. f. Bioch. u. Biophys. Bd. 22, S. 312. 1920.
Hotz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 257. 1922.
Huchard: Maladies du coeur. 3. Aufl. Paris 1899.
— Consultat. méd. 4. Aufl. Paris 1906.
— Sem. méd. 1908. No. 30.
Hueck: Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 19 u. 20.
Hülse: Zentralbl. f. inn. Med. 1922. Nr. 1.
Hürthle: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 49, S. 29. 1891; Dtsch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 51.
Israel, A.: Volkm. Vortr. 449/450. 1907.
Israel, O.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 86, S. 299. 1881 und Bd. 103, S. 461. 1886; Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 19.
Jacobj und Roemer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 261. 1911.
Jacobson: Bull. of John Hopkins hosp. Tom. 31, p. 185. 1920.
de Jager: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 31.
Jagic und Spengler: Wien. med. Wochenschr. 1921. Nr. 50.

Janeway: Arch. of internal med. Tom. 3, p. 474. 1909.
— and Park: Arch. of internal med. Tom. 6, p. 586. 1910; Journ. of exp. med. Tom. 16, p. 541. 1912.
Janowski: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80, S. 401. 1914.
Jaquet: Sem. méd. 1908. Nr. 30.
Jaschke: Nothnagels Handb., Suppl. Bd. 1. 1912.
Jawein: Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 37.
Jehle: Zit. nach Volhard: l. c.
Johansson und Tigerstedt: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 1, S. 331. 1889.
John: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 14. 1913; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93, S. 542. 1908; Med. Klinik 1913. Nr. 24.
Johnson: Med. chirurg. Transact. Tom. 29—51.
Jores: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 178. 1904; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 12, S. 187. 1908; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 1. 1908.
Joslin: Zit. nach Hitzenberger: l. c.
Josué: Traité de l'artériosclérose. Paris 1909.
Jürgensen: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 16, S. 419. 1910.
Kabierske: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14.
Kahler, H.: Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 46 und 1922. Nr. 1 u. 10; Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3, S. 125, 1922 und Bd. 4, S. 129. 1922.
Kahler, O. und Soyka: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7. S. 435. 1877.
Kaiser: Neurol. Zentralbl. 1895.
Kapsammer: Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 51.
— Nierendiagnostik und Nierenchirurgie. Wien und Leipzig 1907. S. 301.
Karplus und Kreidl: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 171. 1918.
Kato und Watanabe: Tohoku Journ. of exp. med. Tom. 1, p. 2, S. 167. 1920.
Katzenstein: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 182, S. 327. 1905.
Kaufmann und Mannaberg: Wien. klin. Wochenschr. 1907.
Kaupe: Zentralbl. f. Grenzgeb. 1906.
Kirch: Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 40.
Kisch, F.: Med. Klinik 1922. Nr. 22; Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 29.
Kisch, H.: Med. Klinik 1916. Nr. 10.
Kleeberger: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 18, S. 251. 1916.
Klein: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 82. 1921; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, S. 137. 1922.
Klemperer: Dtsch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 23.
Klinkert: Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 870 und 1919. Nr. 32.
Klug: Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1883. S. 134.
Kolb: Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 13.
Kollert und Finger: Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 28.
Kornfeld: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29.
Kornitzer: Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 36—37, S. 749.
Korotkow: Ber. d. russ. militärärztl. Akad. Bd. 5. 1912.
Köster und Tschermak: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93, S. 24. 1902.
Kowaleswky und Adamük: Zentralbl. f. med. Wiss. 1868. S. 579.
Krehl: Dtsch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 47.
— Pathologische Physiologie. 8. Aufl. Leipzig 1914.
— Merings Lehrbuch. 13. Aufl. Bd. 1, S. 405. Jena 1921.
Kretschmer: 27. Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 731.
Kreuzfuchs: Wien. med. Wochenschr. 1909. Nr. 39.
Krönig: Dtsch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 50, Ver.-Beil. Nr. 32.
Külbs: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 84. 1905 und Bd. 89. 1907; Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 22.
Kutschera: Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 24, S. 554.
Kylin: Acta med. scand. Tom. 55, p. 368 und 525. 1921; Zentralbl. f. inn. Med. 1921. S. 873.
Laewen: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 415. 1904.
Landau: Rev. de méd. Vol. 34. 1914.

Landois: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 15. Aufl. Berlin-Wien 1919.
Landolt: Inaug.-Dissert. Zürich 1908.
Lang und Mansuetowa: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94. 1908.
Langendorff: In Zuntz und Loewy: Lehrb. d. Physiol. Leipzig 1909.
Langerhans: Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therap. Bd. 2, S. 28. 1899.
Langley: Journ. of physiol. Tom. 27, p. 237. 1901.
Langlois: Arch. de physiol. n. et pathol. Tom. 19. 1898.
Lankhout: Ref. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 12, S. 229. 1920.
Latschenberger und Deahna: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 157. 1876.
Laudenbach: Zit. nach Rutkewitsch: l. c.
Laufer: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914. S. 249.
Lavagna: Ref. Zentralbl. f. Bioch. u. Biophys. Bd. 14, S. 660. 1912.
Laycock: Med. Times and Gazette. 1873.
Leber: Handbuch von Graefe-Saemisch. 2. Aufl. 1914.
Lehmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 2.
Leroy: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 6. 1913.
Lesser und Link-Schuster: Zit. nach Volhard: l. c.
Leube: Zit. nach Volhard: l. c.
Leva: Therap. Monatsh. Bd. 26, S. 241. 1912.
Lévy, F.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60, S. 74. 1906.
Lewandowsky: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37, S. 535. 1899.
Lewinski: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1, S. 561. 1880.
Lewy, B.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 65, S. 447. 1897.
Leyden: Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 27; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, S. 133. 1881.
Lichtwitz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58, S. 221. 1908; Med. Klinik 1922. Nr. 3.
Lippmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 33.
Litten: Dtsch. med. Wochenschr. 1883. Nr. 14, S. 207, Disk.
Loeb: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 85, S. 348. 1905.
Loening: Vers. d. Naturf. u. Ärzte Karlsruhe 1911. S. 104.
Loewi, O.: Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 1.
Loewy, J.: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 23.
Löhlein: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 5, S. 411. 1910; Med. Klinik 1916. Nr. 28 u. 33 und 1918. Nr. 6.
Lommel: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 87, S. 315. 1906 und Bd. 92, S. 83. 1908.
Löwenstein: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 137. 1907.
Luchsinger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 16, S. 518. 1878.
Lüdke und Schüller: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, S. 584. 1912.
Ludwig und Thiry: Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss. 1864. 2. Abt., S. 421.
— und v. Cyon: Sächs. Ber. 1866. S. 18.
Lust: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, S. 282, 1908.
Lyon: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 20, S. 162. 1921.
MacDowall: Journ. of physiol. Tom. 15. 1921.
MacGillavry: Zit. nach Tendeloo: l. c.
Machwitz und Rosenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 38 und 1916. Nr. 39; Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 36, 44, 51.
Macwilliam und Kesson: Heart. Tom. 4, p. 279. 1913.
Magendie: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1838. p. 55.
Mager: Arb. aus Obersteiners Inst. Bd. 16.
Magnus and Schaefer: Journ. of physiol. Tom. 27, 1901, Verhandl. S. 9.
Makaroff: Presse méd. 1908. p. 434.
Malcolm: Edinburgh med. Journ. Tom. 27, p. 249. 1921.
Mannaberg: Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 7.
Marannon: Zentralbl. f. inn. Med. 1922. Nr. 10.
Marchand: Kongr. f. inn. Med. 1904; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 12, 1908, Disk.; Handb. d. allg. Pathol. Bd. 2, H. 1, S. 218. Leipzig 1912.
Marcuse: Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 29.
Maresch: Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 5.

Marie et Guillain: Bull. de la soc. méd. des hôp. de Paris Vol. 5. 1901.
Martinet: Presse méd. 1911. p. 1027 und 1912. p. 1005.
— Pression artér. et viscos. sanguine. Paris 1912.
Marx: Inaug.-Dissert. Heidelberg 1912
Masing: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 74, S. 253. 1902.
Mathieu et Richard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 83, p. 77. 1920.
Matthew: Edinburgh med. Journ. Tom. 6, N. S., p. 228. 1911.
Mausse: XII. Congr. franç. de méd. p. 388.
Maximowitsch und Rieder: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 46, S. 329. 1890.
Mayer, A.: Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 47. Disk.
Mayer, E.: Med. Klinik. 1921. Nr. 4.
Mayer, S.: Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss. 1876. 3. Abt., S. 85 und 1879. S. 87.
Meier, F.: Med. Klinik 1920. Nr. 27.
Meltzer: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, S. 316. 1904.
Ménétrier: Arch. gén. de méd. Vol. 2, p. 1. 1904.
Metzger: Münch. med. Wochenschr. 1902.
Meyer, H. H., und Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. 2. Aufl. Berlin-Wien 1911.
Meyer, O. B.: Zeitschr. f. Biol. 1906. S. 352.
Meynert: Psychiatrie. Wien 1884. S. 267.
Michaud: Zit. nach Kutschera: l. c.
v. Michel: Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 2, S. 1. 1899.
Miesowicz und Maciag: Fol. serol. Bd. 2, S. 93. 1909.
Miller and Williams: Americ. Journ. of med. sciences. Tom. 161, p. 327. 1921.
Möller: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 44.
v. Monakow: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 115. 1914 und Bd. 133. 1920.
Moog und Schürer: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 17.
Moritz, F.: Handb. d. allg. Pathol. Bd. 2, H. 2, S. 1. 1913.
Moritz, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1903.
Mortensen: Med. rec. Tom. 97. 1920.
Mosbacher und Meyer: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 37, S. 357. 1913.
Mosler: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74, S. 297. 1912; Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 47. Disk.
Müller, C.: Acta med. scandinav. Vol. 55, p. 381 u. 443. 1921.
Müller, Franz, und Fellner: Therap. Monatsh. Bd. 24, S. 285. 1910.
— und Maas: Zit. nach Volhard: l. c.
Müller, Friedr.: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 9. Meran 1905.
— Veröffentl. d. Militärsanitätswesens 1917.
Müller, L., und Glaser: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1913. S. 46.
Müller, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 74, S. 316. 1902 und Bd. 82, S. 547. 1905; Ergebn. d. inn. Med. Bd. 2. 1908.
— und Inada: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 48.
Munk: Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren. Berlin-Wien 1918; Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 51.
Münzel: Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1887. S. 120.
Münzenmaier: Wien. med. Wochenschr. 1909. Nr. 22—23.
Münzer, E.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 4, S. 134. 1907; Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1913. Nr. 20; Med. Klinik 1913. Nr. 49 u. 50; Berl. klin. Wochenschrift 1916. Nr. 28 u. 29; Therap. d. Gegenw. Bd. 12, S. 417. 1920; Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 1. 1921.
Myers and Bailey: Journ. of biol. chem. Tom. 24. 1916.
— and Killian: Journ. of biol. chem. Tom. 29. 1917.
Naunyn: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 49. 1884.
Neisser: Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 3.
Neubauer: Bioch. Zeitschr. Bd. 25. 1910.
v. Neusser: Nothnagels Handb. Bd. 18, H. 3, S. 71. 1897.
— Zur Diagnose des Status thymicolymphaticus. Wien 1911.
Nicolai: Nagels Handb. d. Physiol. Bd. 2, H. 2. 1909.
— und Staehelin: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 8, S. 323. 1911.

Nowicki: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 202. 1911.
O'Connor, J.: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 27; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 67, S. 195. 1912.
O'Conor, V.: Arch. of surg. Tom. 1, p. 359. 1920.
Oguro: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 198.
O'Hare: Journ. of the Americ. med. assoc. Tom. 160, p. 366. 1920.
Oigaard: Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang. 1910. p. 478.
Oliver: Zit. nach Schultz: l. c.
— und Schaefer: Journ. of physiol. Tom. 18, p. 230 u. 277. 1895.
Oppenheim: Lehrb. d. Nervenkrankh. 6. Aufl. Berlin 1913.
Orth: Zit. nach Ceelen: l. c.
Osthoff: Volkm. Vortr. 266. 1886.
Ostroumoff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 276. 1876.
Pal: Gefäßkrisen. Leipzig 1905.
— Paroxysmale Hochspannungsdyspnoe. Wien und Leipzig 1907.
— Wien. med. Wochenschr. 1907. Nr. 40; 1913. Nr. 17 u. 39; 1921. Nr. 21—23; Med. Klinik 1909. Nr. 35 u. 36; 1919. Nr. 27; Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 24 u. 26; Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 1, S. 77. 1920.
Parhon und Papinian: Zit. nach Oppenheim: l. c.
Parisot: Zit. nach Rutkewitsch: l. c.
Parodi: Arch. per le scienze med. Vol. 34. 1910.
Päßler: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd, 87, S. 569. 1906; Volkm. Vortr. 408 (inn. Med. 123). 1906.
— und Heinecke: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 9. 1905.
Pawinski: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79, S. 135. 1914.
Pawlow: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 16, S. 266. 1878 und Bd. 20, S. 200 u. 215. 1879.
Pearce: Journ. of exp. med. Tom. 11, p. 430. 1909; Arch. of internal med. Tom. 9, p. 362. 1912.
Pekelhaaring und van Hoogenhuyze: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64, S. 262. 1910.
Peller: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43; Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3, S. 249. 1921.
Pelnař: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 82, S. 284. 1916.
Peritz: Neurol. Zentralbl. 1915. S. 140.
Pfeiffer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 90, S. 609. 1907.
Philpot: Quart. Journ. of med. 1909.
Pick, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 399. 1899.
Pilcz: Wien. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 12.
Plehn: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 124. 1917; Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 18; Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46, Disk.
Plesch: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 6, S. 380. 1909; Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 45 u. 46; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 93, S. 241. 1922.
Pletnew: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 9, S. 531. 1912.
Pollak, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 149. 1909.
Porak: Gaz. des hôp. civ. et milit. Vol. 94, p. 1157. 1921.
Port: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 69.; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128, S. 61. 1918.
Potain: La pression artérielle. Paris 1902.
Poyales: Arch. d'ophtalm. Vol. 37. 1920.
Pribram, H.: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 30.
Prior: Zit. nach Tendeloo: l. c.
Purjesz: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 36.
Quinan: Arch. of internal med. Tom. 27, p. 255. 1921.
Qurin: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 79. 1901.
Raff: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 112, S. 209. 1913.
Rautenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
v. Recklinghausen: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 463. 1906.
v. Regéczy: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 37, S. 73. 1885.
Rehfisch: Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 47, Disk.

Reicher: Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 31.
Retzlaff: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 17, S. 192. 1915.
Reuterwall: Acta med. scandinav. Tom 55, Suppl. II. 1921.
Ribbert: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 48 und 1918. Nr. 35.
Richard: Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang. Vol. 13, pag. 416. 1920.
Richter, P. F.: Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 7; Spez. Pathol. u. Therap. v. Kraus-Brugsch Bd. 7. 1920.
Riebold: Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 43.
Riegel: Volkm. Vortr. 144/145. 1878; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, S. 260. 1884.
Rieken: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 56. 1898.
Riva-Rocci: Gaz. med. d. Torino 1898.
Rochon-Duvigneaud: Zit. nach Schieck: l. c.
Rokitansky: Handb. d. pathol. Anat. Bd. 1. Wien 1846.
Rolly und Oppermann: Bioch. Zeitschr. Bd. 49, S. 268. 1913.
Romberg: Kongr. f. inn. Med. 1904; Dtsch. Klinik Bd. 4, S. 397. 1907; Volkm. Vortr. N. F. 552 (inn. Med. 170). 1909.
— und Hasenfeld: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 39, S. 346. 1896.
— und Päßler: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64, S. 652. 1899.
Rosenbach, O.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6, S. 240. 1883; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 105, S. 215. 1886; Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 46.
Rosenberg, H.: Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46, Disk.
Rosenberg, M.: Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46, Disk.
Rosenow: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127. 1918.
Rosenstein: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 53, S. 141. 1871.
Rosin: Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 47; Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 39—41.
Roßbach: Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 3.
Roth: Würzb. med. Zeitschr. Bd. 5.
Rothermund: Inaug.-Dissert. Marburg 1904.
Roy and Adami: Brit. med. Journ. 15. Dez. 1888.
— and Sherrington: Journ. of physiol. Tom. 11, p. 85. 1890.
Rusca: Gazz. med. ital. 1914. No. 65.
Russell: Brit. med. Journ. 1908. p. 1076.
Rutkewitsch: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79, S. 231. 1914.
Saaler: Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 47, Disk.
Sahli: 19. Kongr. f. inn. Med. 1901. S. 49; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81, S. 493. 1904; Lehrb. d. klin. Untersuchungsmeth. 6. Aufl., Bd. 1. 1913; Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4, S. 475. 1922.
Salvioli und Carraro: Arch. per le scienze med. Vol. 31. 1907.
Salzer und Wilenko: Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 586.
Sandiford: Americ. Journ. of physiol. Tom. 51, p. 407. 1920.
Sanguinetti: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 22, S. 204. 1922.
Sawada: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 12.
Scheffler und Sartory: Presse méd. 1920. No. 82.
Schenk und Töppich: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 46.
Schickele: 28. Kongr. f. inn. Med. 1911. S. 520; Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 3; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 36, S. 80. 1912; Med. Klinik 1912. Nr. 31; Ergebn. d. inn. Med. Bd. 12. 1913.
Schieck: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 66, S. 39. 1921.
Schiffner: Med. Klinik 1919. Nr. 40.
Schlayer: Dtsch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 46; Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 50 und 1913. Nr. 2; 28. Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 744.
Schlesinger, H.: Die Krankheiten des höheren Lebensalters. Wien und Leipzig 1914; Med. Klinik 1921. Nr. 50.
— und Arnstein: Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 49.
Schlesinger, O.: Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 21.
Schmid, J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 126, S. 165. 1909.
Schmidt, H. B.: Arch. of internal med. Bd. 13, S. 121. 1914.
Schmidt, M. B.: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 9. 1905 und Bd. 12. 1908.

Schmidt, R.: Mitt. d. Wien. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4, S. 198. 1905; Med. Klinik 1916. Nr. 29 u. 30.
Schmorl und Ingier: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104. 1911.
Schrottenbach: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 23. 1914.
Schrumpf: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 51; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113. S. 466. 1914.
— und Zabel: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 37.
Schüle: Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 33.
Schüller, M.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14, S. 566. 1874.
Schultheß: Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 7, S. 197 u. 221. 1915.
Schulz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113, S. 402. 1914.
Segur und Wiesel: Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 23 u. 27.
Secher: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 20, S. 168. 1921.
Sée und Lapicque: Bull. de l'acad. de méd. Vol. 22. 1889.
Segerath: Arch. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Orig. Bd. 63. 1921.
Seiffert: Zit. nach Volhard: l. c.
Senator: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 73, S. 1 u. 313. 1878; Arch. f. (Anat.) u. Physiol. Suppl., 1883. S. 187; Nothnagels Handb. Bd. 19, H. 1. Wien 1896; Dtsch. med. Wochencshr. 1903. Nr. 1; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 189. 1911.
Serio: Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 19, S. 343. 1921.
Sewall and Steiner: Journ. of physiol. Tom. 6, p. 162. 1885.
Shaw: Brit. med. Journ. 3. Dec. 1910.
Sibson: Brit. med. Journ. 6. Jan., 24. Febr. 1877.
Siebeck: Beurteilung und Behandlung der Nierenkrankheiten. 1920.
Sisto: Giorn. di clin. med. Vol. 2, p. 210. 1921.
Slavjansky: Zit. nach S. Mayer: l. c.
Solis-Cohen: Americ. Journ. of med. sciences. 1897.
Sommerfeld: Therap. Monatsh. Bd. 15, S. 72. 1901.
Sotnitschewsky: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 82, S. 209. 1880.
Spiegel: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1921. Ref.
Spiethoff: Zentralbl. f. inn. Med. 1902. S. 849.
Stadelmann: Mitt. a. d. Grenzgeb. Bd. 2, S. 549. 1897.
Stadler: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 98. 1907.
Staehelin: Therap. Monatsh. Bd. 24, S. 477 u. 521. 1910.
Stephan: Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 10.
Stepp: Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 29.
Stern: Über körperliche Kennzeichen der Disposition zu Tabes. Wien und Leipzig 1912.
Stilling: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66.
Stockman and Charteris: Brit. med. Journ. 1901. p. 1320.
Stolnikow: Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1886.
Straub und Meyer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138. 1922.
Strasburger: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54, S. 373. 1904; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82, S. 459. 1905 und Bd. 91, S. 387. 1907; Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 15.
Strasser: Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. Bd. 23, S. 252. 1919.
Straus, J.: Arch. gén. de méd. 1882. p. 5.
Straus, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 57, S. 328. 1896.
Strauß, H.: Neurol. Zentralbl. 1901. S. 106.
— Die Nephritiden. 2. Aufl. Berlin 1917.
— Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46; Spez. Pathol. u. Therap. v. Kraus-Brugsch Bd. 7. Berlin-Wien 1920.
Strubell: Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 37.
Szymonowicz: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 64, S. 97. 1896.
— und Czybulski: Gaz. lek. 1895. Nr. 12 u. 15.
Tachau: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 102, S. 597. 1911.
Takamine: Journ. of physiol. Tom. 27. 1901.
Teissier: Sem. méd. 1908. Nr. 9, p. 105.

Tendeloo: Allgemeine Pathologie. Berlin 1919.
Thacher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 104. 1909.
Thannhauser und Pfitzer: Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 2155.
Thaon: Zit. nach Rutkewitsch: l. c.
Thaussig: Wien. med. Wochenschr. 1902. Nr. 29.
Thayer and Fabian: Americ. Journ. of the med. sciences Dec. 1907.
Thoma: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 104, S. 209 u. 401. 1886.
— und Kaefer: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 116, S. 1. 1889.
Thomas: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49, S. 228. 1910.
Tigerstedt, C.: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 20, S. 197. 1908.
Tigerstedt, R.: Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufs. Leipzig 1893; Ergebn. d. Physiol. Bd. 6, S. 267. 1907.
— und Airolo: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 30, S. 302. 1913.
— und Bergmann: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 8, S. 228. 1898.
Traube: Gesammelte Abhandlungen. Bd. 2. Berlin 1856; Zentralbl. f. med. Wiss. 1864. S. 881.
Trendelenburg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63. 1910; Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 13, S. 7 u. 8. 1921.
Treves: Zit. nach Spiethoff: l. c.
Truneček: Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 3, S. 114. 1911; Rev. de méd. Vol. 38. 1921.
Tscheboksaroff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 137, S. 59. 1911.
Tschlenoff: Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. Bd. 1, S. 232 u. 328. 1898.
Ustimowitsch: Zit. nach O. Israel.
Vaquez: Arch. gén. de méd. 1904. p. 382, 511 u. 2800.
— und Aubertin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 62, p. 467. 1907.
Veil: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113, S. 226. 1914; Ergebn. d. inn. Med. Bd. 15. 1917.
Velich: Wien. med. Blätter 1896. Nr. 15.
Venulet und Dmitrowsky: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 460. 1910.
Villemin: Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. Vol. 68, p. 874. 1910.
Vincent and Sheen: Journ. of physiol. Tom. 29, p. 242. 1903.
Vogl: Wien. med. Wochenschr. 1922. Nr. 14, S. 615.
Volhard: Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 755 und 1911. S. 317; Handb. d. inn. Med. v. Mohr-Staehelin. Bd. 3. Berlin 1918; Wien. med. Wochenschr. 1922. Nr. 10.
— und Fahr: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914.
Wagner, F.: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 1, S. 575. 1920.
Walko: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22.
Wallgreen: Acta med. scandinav. Bd. 56, S. 356. 1922.
Walthard: Zit. nach Jagic und Spengler: l. c.
Weber, E.: Monatsschr. f. Psychol. u. Neurol. Bd. 20, S. 528. 1906; Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1907. S. 293 und 1908. S. 189.
Weil: Zit. nach F. Moritz: l. c.
Weiland: Zeitschr. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 1910. S. 481.
Weintraud: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. 1904.
Weiß: Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 26.
Weitz: 34. Kongr. f. inn. Med. 1922.
Welecki: Bull. int. Acad. Cracovie 1907. p. 768.
Welsh: Zit. nach Gibson: l. c.
Weltmann: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 22.
Wenckebach: Über den Mann von 50 Jahren. 3. Aufl. Wien und Leipzig 1916.
Wertheimer: Arch. de physiol. 1896. p. 908 und 1897. p. 434.
Widal et Boidin: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Vol. 22, p. 696. 1905.
— Weill et Laudat: Presse méd. 1913. Nr. 35.
Wideroe: Ref. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 3, S. 121 u. 294. 1911.
Wiechowski: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 376. 1902.
Wiesel: Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 6. 1907, Beilage 6.
Williams: Arch. of internal med. Tom. 27, p. 748. 1921.
— and Humphreys: Arch. of internal med. Tom. 23, Nr. 5. 1919.

Winternitz und Wertheimer: Wien. med. Wochenschr. 1909. Nr. 46.
Witkowski: Dtsch. med. Wochenschr. 1879. Nr. 40 u. 52.
Wolfner: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 8, S. 275. 1887.
Wooldridge: Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1883. S. 22.
Worm-Müller: Ber. d. sächs. Akad. d. Wiss. 1873. S. 573.
Yarbrough: Med. Record 1921. Nr. 9.
Yates: Americ. Journ. of physiol. Tom. 57, p. 68. 1921.
Zabel: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 44; Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 29.
Zadek: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, S. 509. 1881.
Zanardini: Zit. nach L. Bernard: l. c.
Zander: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 4, S. 101. 1882.
Zangemeister: Zit. nach Volhard: l. c.
Zuelzer: Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46, Disk.
Zur Nedden: Heidelb. ophthalmol. Ges. 1908.
Zwintz: Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20.

Einleitung.

Fast unübersehbar erscheint die Zahl der wissenschaftlichen Arbeiten, welche sich mit der krankhaften Steigerung des arteriellen Druckes befassen. Nicht nur die Kliniker, auch die pathologischen Anatomen und Experimentalphysiologen haben dieser Frage seit vielen Jahren außerordentliches Interesse entgegengebracht. Neben einer ungeheuer großen Reihe von Einzelarbeiten auf diesem Gebiete liegen auch einige Monographien über den menschlichen Blutdruck vor. Es braucht nur auf die ausführlichen Darstellungen von Hensen und Geisböck sowie auf das ausgezeichnete Buch von Horner hingewiesen zu werden. Es erscheint daher vielleicht müßig, die fast übergroße Literatur der Blutdrucksteigerung um einen neuen Beitrag zu vermehren. Wenn dies dennoch geschieht, so ist der Grund darin gelegen, daß diese Monographien in gleicher Weise wie die Mehrzahl der übrigen klinischen Arbeiten das Thema der Hypertension vom rein symptomatologischen Gesichtspunkt aus behandeln, ohne eine Einteilung der verschiedenen Arten des Hochdruckes nach der Pathogenese auch nur zu versuchen. Angaben über die Entstehungsweise und den Mechanismus der Blutdrucksteigerung sind nur in den physiologischen Lehr- und Handbüchern zu finden, wobei ausschließlich Tierversuche als Grundlage dienen. Aus neuerer Zeit liegt eine Reihe von ausführlichen klinischen Mitteilungen über die Pathogenese des Hochdrucks bei Nierenerkrankungen vor (Volhard, Munk, Frey); hier ist aber entsprechend der Behandlung des Stoffes im Rahmen von Abhandlungen über Nephritis ein etwas einseitiger Standpunkt eingenommen.

Es erscheint daher von Interesse, die klinisch zu beobachtenden Hypertensionen in enger Anlehnung an die physiologischen Experimente auf ihre Entstehung und ihren Mechanismus hin zu betrachten und eine Einteilung der verschiedenen Arten des Hochdrucks von diesem Gesichtspunkt aus zu versuchen. Besonderes Augenmerk ist hierbei dem Angriffspunkt des blutdrucksteigernden Reizes zu schenken, einem Moment, auf welches in den bisherigen Publikationen fast durchwegs keinerlei Bedacht genommen wurde. Gerade dieser Betrachtungsweise kommt aber für die Einteilung der Hypertensionen eine große Bedeutung zu, nicht zuletzt in Hinsicht auf die einzuschlagende Therapie.

Einem einzelnen kann es nicht gegönnt sein, in dem ungeheueren Labyrinth von Fragen, welche sich bei Behandlung dieses Themas aufdrängen, überall endgültige Klärung zu schaffen. Es werden daher an vielen Stellen nur flüchtige Hinweise zu finden sein, welche hoffentlich Anregung zu weiterer Forschung geben werden.

Allgemeiner Teil.

I. Die möglichen Ursachen von Blutdrucksteigerung.

Will man den physikalischen und biologischen Bedingungen nachforschen, welche den Blutdruck zu beeinflussen imstande sind, so muß man zunächst in der physiologischen Literatur Umschau halten. Tigerstedt, der Altmeister der Kreislaufphysiologie, nennt als Faktoren, von welchen die Höhe des Blutdrucks abhängig ist, folgende: 1. die Energie des Herzens, 2. die Blutmenge, 3. den Widerstand in den Gefäßen. An dieser Einteilung wird in den meisten Lehrbüchern der Physiologie im wesentlichen festgehalten (Langendorff, Landois, Höber). Nicolai erklärt den Blutdruck als die vom Herzen erzeugte und durch das Blut übertragene Wandspannung der Arterien. Die Wandspannung ist nach Nicolai abhängig: 1. von der Elastizität der Arterien (Elastizität sensu strictiori und Tonus), 2. von der auf die Arterienwand wirkenden Kraft. Diese Kraft steht in Beziehung zur Blutmenge, ferner zu dem Verhältnis zwischen Zu- und Abfluß. Die Zuflußmenge hängt vom Schlagvolumen und von der Schlagfrequenz ab, die Ausflußmenge von dem Widerstand in den kleinen Arterien und Capillaren sowie von der Konsistenz des Blutes. Nicolais etwas komplizierte Zusammenstellung läßt sich unschwer auf die oben beschriebenen drei Faktoren Tigerstedts zurückführen. Trotzdem in der vorliegenden Arbeit nicht der Blutdruck im allgemeinen, sondern nur die Blutdrucksteigerung behandelt werden soll, kann doch die obige Einteilung als Leitfaden beibehalten werden. Theoretisch könnte also eine Erhöhung des Blutdruckes eintreten:

1. bei gesteigerter Arbeit des Herzens,
2. bei Vermehrung der Blutmenge oder der inneren Reibung (Viscosität) des Blutes,
3. bei Erhöhung des Widerstandes in den peripheren Gefäßen.

Vermehrung der Herzarbeit kann ihren Ausdruck finden in Vergrößerung des Minutenvolums, der in der Zeiteinheit aus dem linken Ventrikel in die Aorta geworfenen Blutmenge. Das Minutenvolum könnte zunächst bei Beschleunigung der Herzaktion eine Vergrößerung erfahren. In früherer Zeit spielte diese Erscheinung unter den Bedingungen von Blutdrucksteigerung eine große Rolle, besonders in der physiologischen Literatur, seit Bezold im Jahre 1862 nachgewiesen hatte, daß Reizung des Nervus accelerans eine Blutdrucksteigerung bewirke. Diese Tatsache wurde an einer Reihe von Tierversuchen bestätigt (v. Basch, Hürthle u. a.), doch wurde bald der Nachweis erbracht, daß der Anstieg des Blutdrucks nach Acceleransreizung nicht auf die Tachykardie als solche, sondern auf eine begleitende Erregung des Vasomotorenzentrums zu beziehen sei. Denn diese Blutdrucksteigerung bleibt nach

Durchschneidung des Halsmarks (Ludwig und Thiry, Bezold und Bever) oder des Splanchnicus (François-Franck) aus, andererseits tritt sie aber bei Vagusdurchschneidung am atropinvergifteten Tier auf, trotzdem sich hier die Schlagfrequenz nicht ändert (Pawlow, Münzel). Roy und Adami sahen nur bei gutem Gefäßtonus nach Acceleransreizung Blutdrucksteigerung. Gestützt auf diese Befunde stellte Tigerstedt im Jahre 1893 fest, daß keine bestimmte Relation zwischen Höhe des Blutdrucks und Pulsfrequenz bestehe. In neuerer Zeit wird zwar die Blutdrucksteigerung durch Zunahme der Schlagfrequenz von den Physiologen immer wieder erwähnt (Langendorff, Landois), jedoch von vielen Seiten betont, daß keinerlei kausale Zusammenhänge vorhanden sind (Nicolai). In demselben Sinne lauten die Angaben der meisten klinischen Autoren (Hensen, Geisböck u. a.). O. Frank hat sogar aus theoretischen physikalischen Erwägungen heraus den etwas merkwürdig anmutenden Schluß gezogen, daß Pulsverlangsamung eine Erhöhung des Blutdrucks bewirken müsse. Nur Horner meint, daß die vorübergehenden Blutdrucksteigerungen bei Herzneurosen vielleicht auf Pulsbeschleunigung zurückzuführen seien, und von Heitler und Höber wird dieselbe Annahme für den Anstieg des Blutdruckes nach Körperarbeit gemacht. Auch Geigel vertritt die Anschauung, daß erhöhte Schlagfrequenz den arteriellen Druck in die Höhe treiben kann. In der Mehrzahl der Publikationen wird aber darauf hingewiesen, daß wohl Blutdrucksteigerung und Tachykardie vereint vorkommen können (wie z. B. bei psychischen Erregungen oder bei sogenannter Hochdruckstauung), daß aber viel häufiger das Gegenteil zutrifft wie bei Herzinsuffizienz, im Fieber usw. Kürzlich hat Mannaberg eine Gruppe von hypertonischen Krankheitszuständen als „Hochdrucktachykardie" herausgehoben und die Frage der blutdrucksteigernden Wirkung von Pulsbeschleunigung unter Hinweis auf die oben erwähnten Tierversuche neuerlich in Diskussion gestellt. Die Möglichkeit eines tonisierenden Effektes einer Erhöhung der Schlagfrequenz kann nicht vollkommen in Abrede gestellt werden. Doch spricht die oben erwähnte Tatsache, daß Pulsbeschleunigung in pathologischen Fällen viel häufiger mit niedrigem Blutdruck vereint angetroffen wird, gegen derartige Beziehungen. Insbesondere sei hier auf die paroxysmale Tachykardie verwiesen, bei welcher niemals hohe, sondern fast immer abnorm niedrige Blutdruckwerte zu finden sind (Janeway, Pal, Krehl). Auch bei vollständig gesundem Herzen ist Tachykardie keineswegs immer mit Blutdrucksteigerung verbunden. So wies Alb. Fraenkel nach, daß der Blutdruck auf Atropininjektion trotz starker Tachykardie unverändert bleibt. Wir konnten diese Erscheinung in einer größeren Reihe von Fällen bestätigen; wir sahen nämlich, daß die bei bestimmten Individuen gleich nach der Atropininjektion eintretende leichte Blutdrucksteigerung stets schon abgeklungen war, ja gewöhnlich einem Abfall des Blutdrucks Platz gemacht hatte, wenn die pulsbeschleunigende Wirkung des Atropins eintrat. Wir glauben daher, die Tachykardie als Quelle von Blutdrucksteigerung wenigstens für den Menschen ablehnen zu müssen, obgleich es wohl fraglos ist, daß durch Zunahme der Pulsfrequenz unter Umständen das Herz eine größere Blutmenge in die Gefäße treibt. In derartigen Fällen greift aber sicherlich der Regulationsmechanismus der Vasomotoren sofort ein, um die normale Höhe des Blutdrucks wieder herzustellen. Beim Tier, wo die Regulation weniger ausgebildet ist (Nicolai),

wäre eine derartige Beeinflussung vielleicht eher möglich. Bei einer Störung des Regulationsmechanismus könnte aber unter bestimmten Bedingungen die Tachykardie auch beim Menschen eine (wohl nur sehr bescheidene) Rolle als blutdrucksteigernder Hilfsfaktor spielen.

Viel größere Bedeutung als der Zunahme der Pulsfrequenz wird unter den Ursachen für eine Steigerung des arteriellen Drucks seit jeher der Vergrößerung des Schlagvolumens beigemessen. Am Tier hat wohl zuerst Pawlow einwandfrei nachgewiesen, daß es durch isolierte Reizung eines Zweiges des Nervus accelerans gelingt, bei gleichbleibender Schlagfrequenz durch Vergrößerung des Schlagvolumens Blutdrucksteigerung zu erzielen. Doch kann eine derartige Versuchsanordnung nicht ausschließen, daß sich die Gefäße als Antwort auf die Erhöhung des Innendrucks reflektorisch kontrahieren (Bayliss, Höber) und daß der Anstieg des Blutdrucks erst auf diesem Wege zustande kommt. Nach Homberger reagieren allerdings die Gefäße bei stärkerer Belastung mit aktiver Erweiterung. Auf Grund von Pawlows Befunden wird von den meisten Physiologen Vergrößerung des Schlagvolumens als blutdrucksteigerndes Moment angeführt (Tigerstedt, Nicolai, Landois), doch finden sich mehrfach Angaben, daß an einem derartigen Druckanstieg auch die peripheren Gefäße beteiligt sein müssen (Langendorff u. a.). Die Kliniker stehen diesem Mechanismus als Ursache von Hypertension größtenteils sehr skeptisch gegenüber. Nur für die Erklärung der Blutdrucksteigerung bei Nierenerkrankungen hat diese Theorie eine Reihe von Anhängern gefunden. Buhl, welcher der Ansicht war, daß die Nieren- und Herzveränderungen bei Nephritis koordinierte Erscheinungen seien, hatte die Blutdrucksteigerung als Folge der Herzhypertrophie hingestellt. Diese Auffassung wurde weiterhin von Grawitz und Israel dahin präzisiert, daß Harnstoff und salpetersaures Natrium das Herz zu vermehrter Arbeit anspornen. Auch Hasenfeld sowie Hirsch und Beck waren der Ansicht, daß die Herzhypertrophie bei Nephritiden durch direkte Erregung des Herzmuskels zustande komme. Die Ursache für diese primäre Reizung des Herzens sieht Erben in einem Eiweißhunger der Körperzellen, bedingt durch eine Verminderung des Albumens im Blutserum. Hingegen meint Rothermund, daß digitalisartige Gifte das Herz reizen.

In allen diesen klinischen Arbeiten fehlt ein Hinweis darauf, ob die verstärkte Herztätigkeit als eine Vergrößerung des Schlagvolumens oder als eine Verstärkung der Herzkraft (durch rein inotrope Reize) ohne Vermehrung der ausgetriebenen Blutmenge anzusehen sei. Theoretisch könnte eine Verstärkung der Kraft und Plötzlichkeit, mit welcher die normale Blutmenge aus dem Herzen geworfen wird, zu Blutdrucksteigerung führen (Tigerstedt). Doch fehlen über diesen Punkt sowohl tierexperimentelle als auch klinische Untersuchungen, da der Nachweis einer derartig gesteigerten „Herzkraft“ wohl kaum zu erbringen ist. Es müßte sich also die Annahme einer gesteigerten Herzarbeit als Ursache von Blutdrucksteigerung auf den Nachweis eines vergrößerten Schlagvolumens stützen. Strasburger glaubte diese Erscheinung bei hypertonischen Nephritiden durch Messungen der Pulsamplitude festgestellt zu haben, doch liegt die Unverwertbarkeit dieser Methode auf der Hand, besonders wenn der Anfangsteil der Aorta starr ist, was bei chronischen Nephritiden nicht selten der Fall ist (Volhard). Mit einwandfreierer Methode fanden Bondi und Müller sowie Plesch bei Nephritis eher eine Verminderung des Schlagvolumens. Auch Päßler spricht

sich gegen eine Vermehrung des Schlagvolumens bei Nephritis aus. Strasburgers Auffassung wurde später von Backman wieder aufgegriffen, welcher nachwies, daß Harnstoff und andere Eiweißabbauprodukte auch am isolierten Säugetierherzen die Kontraktionsgröße und die Pulsfrequenz vermehren. Backman schloß aus seinen Beobachtungen, daß Hypertension bei Nephritis durch vermehrte Herzarbeit infolge Retention dieser Stoffe im Blute zustande komme. In neuerer Zeit hat Geigel eine ähnliche Annahme für die Genese des Hochdrucks bei Schrumpfnieren entwickelt. Geigel hat bei nephritischer Schrumpfniere häufig röntgenologisch kleine Herzen angetroffen; aus diesem Befunde schließt er auf konzentrische Herzhypertrophie bei diesem Zustande und stellt den Satz auf, daß die Hypertension die Folge der vermehrten Herzarbeit sei, da sich die Weite der Gefäßbahn hierbei nicht ändere. Der letzte Satz steht mit der allgemeinen Auffassung von der Regulation des Blutdrucks in direktem Widerspruch. Auch sonst läßt sich gegen Geigels Theorie mancherlei einwenden. Senator hatte beispielsweise im geraden Gegensatz zu Geigel bei Nephritis exzentrische, bei genuiner Schrumpfniere hingegen konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels angenommen. Neueren Angaben zufolge und auch unserer Erfahrung nach wird die linke Herzhälfte bei länger dauernder Blutdrucksteigerung fast stets exzentrisch hypertrophisch angetroffen. Auch die Auffassung Geigels, daß Herzhypertrophie ohne vermehrte Beanspruchung des Herzens entstehen kann, ist noch keineswegs erwiesen; doch soll auf diese Frage als nicht zum Thema gehörig nicht weiter eingegangen werden (vgl. einerseits die Ansicht von Buhl, E. Albrecht, Krehl, andererseits von Stadler, Grober, Volhard u. a.).

Bei nicht nephritischer Blutdrucksteigerung wurde nur selten Vergrößerung des Schlagvolumens als ursächliches Moment angenommen. Hochhaus faßte die Blutdrucksteigerung bei Herzneurosen als durch „verstärkte Herzaktion" bedingt auf, weil sich das Herz bei diesen Zuständen sehr rasch und ausgiebig zusammenziehe. Groß meint, daß die Blutdrucksteigerung bei Morbus Basedowi wahrscheinlich dadurch verursacht werde, daß das Herz durch abnorme Stoffwechselprodukte zu erhöhter Tätigkeit angeregt werde. Külbs beobachtete bei vier jugendlichen Individuen dauernde Blutdrucksteigerung unbekannter Ätiologie, welche er auf primäre Mehrarbeit des Herzens zurückführte. Retzlaff bezieht die blutdrucksteigernde Kraft von wenigen Kubikzentimeter konzentrierter Kochsalzlösung (intravenös injiziert) auf eine Steigerung der Herzkraft durch die Ionenwirkung des Natriums, doch ist in seinen Versuchen die Beteiligung der Gefäße nicht mit Sicherheit ausgeschlossen. Das gleiche gilt von der Annahme Hasebroeks und Strasburgers, daß der Anstieg des Blutdrucks nach Körperarbeit durch Vermehrung der Herzleistung bedingt sei. Bei allen diesen Zuständen konnte eine Vergrößerung des Schlagvolumens schon deshalb nicht einwandfrei nachgewiesen werden, weil alle Methoden zur klinischen Messung dieser Größe in ihrer Verwertbarkeit stark anzuzweifeln sind (F. Moritz, Geigel).

Sicher erhöhtes Schlagvolumen ist eigentlich nur bei der Insuffizienz der Aortenklappen vorhanden. Über diesen Zustand liegt eine Reihe von Tierversuchen vor, doch haben diese eher eine Erniedrigung des Blutdrucks ergeben. So fanden Kornfeld, Goddard und de Jager verminderten Blutdruck. O. Rosenbach sah bei Hunden mit experimenteller Aorteninsuffizienz keine

Druckänderung. François-Franck bezieht den leichten Druckanstieg in seinen Versuchen auf eine Kontraktion der peripheren Gefäße, während Romberg und Hasenfeld die Blutdrucksteigerung im akuten Versuch auf Erstickung zurückführen. Die Beobachtungen der Kliniker bei Aorteninsuffizienz sind viel schwerer zu verwerten als die Tierversuche, weil eine reine Aorteninsuffizienz auf endokarditischer Basis einen seltenen Befund bildet (vgl. Gerhardt, Landolt, Oigaard), bei einem Auftreten dieses Klappenfehlers auf luetischer oder atheromatöser Grundlage aber die gleichzeitigen Veränderungen an den peripheren Gefäßen das Bild komplizieren. Aus diesen Gründen lauten die Befunde der klinischen Autoren auch sehr verschieden. M. v. Frey, Fellner, Bondi und Müller sahen den Maximaldruck bei Aorteninsuffizienz stets innerhalb der Norm gelegen, Janeway, Strasburger, Horner und John berichten über wechselndes Verhalten, Hensen, Gibson und Krehl fanden den systolischen Druck häufig erhöht. Das häufige Fehlen von Blutdrucksteigerung insbesondere bei experimenteller Aorteninsuffizienz scheint uns ein Beweis dafür zu sein, daß Vergrößerung des Schlagvolumens als Ursache von Hypertension überhaupt nicht in Betracht kommen kann. Denn bei dem enormen Schlagvolumen dieses Klappenfehlers müßte sonst der Blutdruck ständig und bedeutend erhöht sein. Die Tatsache, daß bei Aorteninsuffizienz am Menschen in einem Teil der Fälle hohe Blutdruckwerte anzutreffen sind, spricht nicht gegen unsere Annahme. Denn einmal scheint Aorteninsuffizienz an sich infolge der stärkeren Beanspruchung der Gefäße (Pulsus celer) bei längerer Dauer zu Veränderungen in der Elastizität der Arterienwand (Krehl) oder zu abnormer Erregbarkeit der Vasomotoren (Romberg und Hasenfeld) zu führen. Vor allem ist aber darauf hinzuweisen, daß reine Aorteninsuffizienz fast ausschließlich bei Lues oder Arteriosklerose vorkommt. Da nun bei Kombination mit einem Mitralfehler oder mit Aortenstenose der Blutdruck sicher nicht erhöht ist, wovon wir uns an einer großen Reihe von Fällen überzeugen konnten, so ist Blutdrucksteigerung bei Aorteninsuffizienz nur in einem Teil jener Fälle zu finden, bei welchen der Klappenfehler eine luetische oder atheromatöse Grundlage hat. Arteriosklerose kann aber auch ohne Aorteninsuffizienz zu Blutdrucksteigerung führen und Syphilis wird häufig unter den Ursachen der sogenannten „essentiellen Hypertonie" genannt. Es darf daher nicht wundernehmen, wenn Aorteninsuffizienz auf derartiger Basis unter Umständen mit Blutdrucksteigerung einhergeht. Übrigens haben wir bei Mesaortitis luetica ohne Insuffizienz der Klappen nicht selten eine Erhöhung des Blutdrucks angetroffen, worauf später eingegangen werden soll. Wir können daher die gelegentliche Blutdrucksteigerung bei Aorteninsuffizienz nicht auf das erhöhte Schlagvolumen beziehen und müssen dafür periphere Umstände, wiederum ein Versagen des Regulationsmechanismus verantwortlich machen. Damit kommt auch bei allen anderen Zuständen, bei welchen nicht einmal eine Vergrößerung des Schlagvolumens nachzuweisen ist, dieser Mechanismus als blutdrucksteigerndes Moment in Wegfall. Hier wird gleichfalls nach einer anderen Entstehungsweise gesucht werden müssen.

Mit der Ablehnung von Verstärkung der Herzarbeit als selbständiges blutdrucksteigerndes Moment soll keineswegs gesagt sein, daß dem Herzen beim Zustandekommen von Hypertensionen überhaupt keine Bedeutung zufällt. Im Gegenteil, ohne Verstärkung der Herztätigkeit ist Blutdrucksteigerung

nicht denkbar. Doch ist dabei die Steigerung der Herzarbeit immer erst eine sekundäre Erscheinung, da primäre Vermehrung der Herzkraft durch das Eingreifen regulierender Mechanismen von seiten der Vasomotoren sofort kompensiert wird. Versagt aber dieser Regulationsmechanismus, dann kann insbesondere Vermehrung des Schlagvolumens an der Entstehung von Hypertensionen mitbeteiligt sein.

Die Vorstellung, daß eine Vermehrung der inneren Reibung (Viscosität) des Blutes zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen könne, ist auf Versuche Ewalds zurückzuführen. Dieser Autor hatte beim Tier nach Harnstoffinjektion einen Anstieg des Blutdrucks beobachtet, welchen er auf eine Erhöhung der Blutviscosität bezog. Auf Grund dieser Versuche nahm Ewald gleichwie vor ihm Galabin und Sibson an, daß die Herzhypertrophie bei Nephritis auf diesem Wege zu erklären sei. Später haben Hirsch und Stadler sowie Weil im Tierexperiment nach Injektion von Gummilösung gleichfalls Blutdrucksteigerung gesehen, doch tritt nach Du Bois - Raymond, Brodie und Müller diese Erscheinung nur bei entnervten Tieren auf, während sie bei intakten Vasomotoren ausbleibt. Deshalb wird heute von den meisten Physiologen Vermehrung der inneren Reibung des Blutes als blutdrucksteigernder Faktor mit dem Hinweis abgelehnt, daß die Vasomotoren regulierend eingreifen (Nicolai, Moritz). Nur Langendorff mißt auf Grund der Versuche von Johansson und Tigerstedt sowie von C. Tigerstedt der Viscositätsvermehrung eine Bedeutung für Erhöhung des Blutdrucks zu. Die letztgenannten Autoren haben nämlich nachgewiesen, daß Transfusion von Blut den arteriellen Druck viel stärker in die Höhe treibe als Transfusion von Ringerlösung, und haben diese Erscheinung auf die Änderung der Blutviscosität bezogen. Demgegenüber sah jedoch Böhm am Tier bei Bluteindickung infolge Injektion von Galle Abfall des Blutdrucks. Alle diese Tierversuche scheinen uns nicht allzuviel Beweiskraft für die menschliche Pathologie zu haben, da es sich um so eingreifende Blutveränderungen handelt, wie sie beim Menschen praktisch nicht vorkommen.

Klinische Arbeiten, in welchen Viscositätsvermehrung des Blutes als Ursache von Blutdrucksteigerung angenommen wird, sind in der Literatur nur spärlich vertreten. Bei nephritischer Hypertension wurde dieses Moment außer von den oben genannten Autoren eine Zeitlang von Senator erwogen; doch haben Päßler sowie Hirsch und Beck nachgewiesen, daß die Blutviscosität bei Nephritis nicht erhöht ist. Martinet nahm bei „präsklerotischer“ Drucksteigerung Vermehrung der inneren Reibung des Blutes als ursächlich an, da er bei diesem Zustande die Viscosität des Blutes erhöht antraf. Diese Tatsache wurde von Veil bestätigt, doch konnte dieser Autor zeigen, daß ein Aderlaß zwar die vermehrte Konsistenz des Blutes deutlich herabsetzt, den Blutdruck aber unverändert läßt, wodurch die Unabhängigkeit der beiden Faktoren voneinander erwiesen ist. Gibson glaubte auf Grund von Tierversuchen an die tonisierende Kraft von Viscositätsvermehrung, während Welsh sie bezweifelt. Lyon sah bei Gesunden einen gewissen Parallelismus zwischen Höhe des Blutdrucks und der Zähflüssigkeit des Blutes, er vermißte dieses Verhältnis aber bei Kranken, vor allem bei Hypertonikern. Jene Autoren, welche an der Viscositätsvermehrung als Ursache von Hypertension festhalten, stützen sich besonders auf zwei

Erscheinungen, auf die Fälle von Polycythaemia hypertonica (Geisböck) und auf die drucksenkende Wirkung der Jodsalze. Bezüglich der Polycythämie betonte schon Geisböck, daß die Vermehrung der Zähflüssigkeit des Blutes nur nebenbei als blutdrucksteigerndes Agens in Betracht kommen könne. Weintraud, Lommel, Möller, Kleeberger und O. Heß leugnen auf Grund der Fälle von Vaquez und eigener Beobachtungen, bei welchen hochgradige Polycythämie ohne jede Blutdrucksteigerung einherging, den ursächlichen Zusammenhang der beiden Symptome. Von mancher Seite wurde übrigens angenommen, daß die Bluteindickung nicht die Ursache, sondern die Folge der Blutdrucksteigerung sei (Arnold, Cohnstein und Zuntz u. a.), da im Tierversuch manche Erhöhungen des Blutdrucks, insbesondere die nach Adrenalininjektion auftretenden, zu Bluteindickung führen. Doch fehlt nach neueren Untersuchungen am Tier (Holobut, Böhm) und am Menschen (O. Heß) diese Eindickung oder sie ist nur eine scheinbare, durch abnorme Blutverteilung bedingte. O. Müller und Inada sowie Romberg stellten den Satz auf, daß für manche Fälle von sogenanntem essentiellem Hochdruck Viscositätsvermehrung des Blutes als ursächlich anzusehen sei, da die drucksenkende Wirkung der Jodsalze auf einer Verminderung der Viscosität beruhe. Doch konnten Adam, Determann und Bröking diesen Einfluß der Jodsalze nicht bestätigen. Außerdem wird von vielen Seiten ein Einfluß der Jodmedikation auf den Blutdruck überhaupt bezweifelt (vgl. Literatur S. 357). Aus der Fülle dieser einander widersprechenden Befunde scheint uns hervorzugehen, daß eine Vermehrung der inneren Reibung des Blutes als blutdrucksteigerndes Moment beim Menschen nicht in Frage kommen kann. Diese Auffassung stützt sich vor allem auf die Überlegung, daß hochgradige Viscositätsvermehrung, welche nicht nur in Vermehrung der Erythrocytenzahl, sondern auch in erhöhtem Kohlensäuregehalt des Blutes (Adam) bestehen könnte, bei völlig normalen Blutdruckwerten vorkommt. Brieger sah bei Kampfgasvergifteten mit starker Erhöhung der Blutviscosität sogar Erniedrigung des Blutdrucks, bezieht diese Erscheinung aber auf Grund von Modellversuchen auf eine Fehlerquelle der Meßmethode.

Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, wurde der Viscositätsvermehrung des Blutes in der Literatur immer nur eine untergeordnete Bedeutung für die Genese von Hypertensionen beigemessen. Dagegen wird das Vorhandensein von Plethora, von Vermehrung der Blutmenge auch heute noch von einer Reihe insbesondere klinischer Autoren als ursächlicher Faktor für eine Anzahl hypertonischer Zustände angesehen. Die Physiologen allerdings stehen fast übereinstimmend auf dem Standpunkt, daß Vermehrung der Blutmenge keinen Anstieg des Blutdrucks zur Folge habe (Tigerstedt, Langendorff, Nicolai). Nur einzelne Autoren glauben diesen Mechanismus nicht vollkommen ablehnen zu dürfen (Landois, Hirsch und Stadler). Die Physiologen stützen sich in ihren Beweisführungen auf eine unabsehbare Reihe von Tierversuchen, welche seit Magendie über diesen Gegenstand angestellt wurden. In allen diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, daß Transfusion auch enormer Flüssigkeitsmengen in das Blut keine oder nur ganz vorübergehende Blutdrucksteigerung zur Folge habe. Das Ausbleiben eines Druckanstiegs bei einer derartigen Versuchsanordnung wird verschieden gedeutet. Worm-Müller, v. Regéczy

sowie Cohnstein und Zuntz nahmen an, daß das rasche Abklingen der Blutdrucksteigerung auf Transsudation aus dem Blute in die Gewebe und Körperhöhlen zurückzuführen sei, wodurch das Zustandekommen einer länger dauernden Plethora verhindert werde. Von den meisten Autoren wird die Ansicht vertreten, daß die Höhe des Blutdrucks durch regulatorische Erweiterung der Gefäßbahn ausgeglichen werde. Cohnheim und Lichtheim, Stolnikow sowie Dastre und Loye waren der Anschauung, daß die überschüssige Flüssigkeitsmenge in den Venen, vor allem in der Leber abgesetzt werde, welche Auffassung von Moritz geteilt wird. Demgegenüber haben Johansson und Tigerstedt sowie Biernacki angenommen, daß die Erweiterung der Gefäßbahn durch aktive Erweiterung der Arterien auf reflektorischem Wege zustandekomme. C. Tigerstedt macht außerdem noch eine Änderung der Herztätigkeit verantwortlich. Auch Bayliss war der Ansicht, daß eine reflektorische Gefäßerweiterung eintrete, da das Verhalten des Blutdrucks nach Transfusion von der Unversehrtheit des Depressors abhänge. Fazzari hat neuerdings gezeigt, daß diese Blutdruckregulation auch nach Durchschneidung des Halsmarks vorhanden, also peripher lokalisiert ist.

Die klinische Literatur über Plethora als Ursache von Hochdruck geht von der alten Traubeschen Theorie der Herzhypertrophie bei Nephritiden aus. Traube nahm an, daß bei dieser Erkrankung die Blutmenge infolge mangelhafter Wasserausscheidung durch die Nieren zunehme und daß deshalb das Herz stärkere Arbeit verrichten müsse. v. Bamberger hat sich in seinen späteren Abhandlungen gleich wie Rosenbach diesem Teil der Traubeschen Theorie angeschlossen. In den neueren klinischen Arbeiten wird aber hydrämische Plethora als Ursache der nephritischen Hypertension unter Hinweis auf die erwähnten Tierversuche abgelehnt (Päßler, Gibson, F. Müller, Frey); es wird auch immer hervorgehoben, daß nur bei einem kleinen Teil von Nephritiden Hydrämie vorhanden sei. Nur wenige Autoren reden heute noch diesem Mechanismus das Wort. So nimmt Combe an, daß Retention von Urea bei Nephritis zur Erhöhung der Blutkonzentration führe; um diese zu bekämpfen, müsse die Blutmenge zunehmen und diese Plethora sei die Quelle der nephritischen Hypertension. Laufer hat eine ähnliche Auffassung entwickelt, nur meint er, daß Kochsalzretention die Ursache für die Plethora abgibt[1]). In neuester Zeit hat Jawein die Traubesche Theorie wieder herangezogen und ihre Richtigkeit zu erweisen versucht, doch sind seine Argumente nicht überzeugender als die der übrigen Autoren, wie ihm E. Mayer entgegengehalten hat. Dorner und Alder glauben, daß bei der Hypertension akuter Nephritiden hydrämische Plethora von Belang sei. Dorner führt als Beweis für seine Auffassung die Tatsache an, daß nach reichlicher Wasserzufuhr (Volhardscher Wasserversuch) bei diesen Zuständen häufig ein Anstieg des Blutdrucks zu beobachten ist. Doch ist diese Erscheinung weder bei akuten Nephritiden, noch bei andern Arten von Hochdruck konstant, wovon wir uns im Verein mit Corvin in Nachprüfung von Dorners Versuchen überzeugen konnten. Ein solches Verhalten des Blutdrucks nach Wasserzufuhr sagt

[1]) In einem kürzlich gehaltenen Vortrage (Wiener Gesellschaft der Ärzte, 16. II. 1923) hat Falta die gleiche Anschauung ausgesprochen. Falta glaubt dabei gleichwie vor ihm schon Houghton (Med. Record 1922. Nr. 11), daß für das Zustandekommen der Plethora die Retention der Kationen (Na, K, Ca) von besonderer Bedeutung sei.

übrigens gar nichts über die Genese des vor dem Versuche etwa bestehenden Hochdrucks. Bei normalen Personen tritt nach reichlicher Wasserzufuhr per os (Wolfner, Maximowitsch und Rieder) oder nach intravenösen Infusionen (O. Heß) keine Blutdrucksteigerung ein. Dagegen fanden Miller und Williams bei Schrumpfnieren einen Anstieg des Blutdrucks, wenn durch 6 Tage hindurch täglich 10 l Wasser getrunken wurden. Die letztgenannten allzu brüsken Versuche haben wir allerdings nicht nachgeprüft. Plesch, welcher mit einer eigenen Methode zur Bestimmung der Blutmenge arbeitete, fand bei Nephritis, essentieller Hypertonie und bei Arteriosklerose mit Hochdruck Vermehrung der Blutmenge, welche er zur Erklärung der Hypertension in allen diesen Fällen heranzog. Bei essentiellem Hochdruck nehmen noch Truneček und Griesbach Plethora als blutdrucksteigernden Faktor an. Auch von H. Rosenberg wird eine ähnliche Anschauung ausgesprochen. Volhard meint, daß die Einwände der Physiologen gegen die Traubesche Theorie nicht zwingend seien, da die akute experimentelle Plethora mit der chronischen Überfüllung des Kreislaufs nicht gut verglichen werden könne. Doch sieht Volhard in der hydrämischen Plethora nur einen Hilfsfaktor für manche Fälle von nephritischer Hypertension, welcher dann in Erscheinung trete, wenn der Gefäßtonus gesteigert sei. Dieser Anschauung möchten wir uns für die Blutdrucksteigerung überhaupt anschließen; denn bei intakter Regulation der Vasomotoren wird jede Vermehrung der Blutmenge sofort mit reflektorischer Erweiterung der Gefäße beantwortet werden. Daß aber dauernde Plethora nicht zu Blutdrucksteigerung führen muß, zeigen die Fälle von Polycythämie ohne Blutdrucksteigerung, bei welchen wenigstens für einen Teil der Fälle die Blutmenge entschieden als vermehrt anzusehen ist (O. Heß). Ferner fand Plesch Plethora unter anderem bei Chlorose, einer Erkrankung, bei welcher niemals Blutdrucksteigerung zu beobachten ist. Wenn also auch **Plethora als alleiniger blutdrucksteigernder Faktor abzulehnen ist**, so ist es doch nicht unwahrscheinlich, daß diese Erscheinung bei Störungen in der Regulationstätigkeit der Vasomotoren Hypertension hervorrufen könnte. Es dürfte sich hierbei wohl meist um vorübergehende Blutdrucksteigerung handeln. Hensen und Fahr haben diesen Mechanismus gleichfalls nur für passagere Hypertensionen in Betracht gezogen.

Wie in den vorhergehenden Abschnitten ausgeführt wurde, stimmt die Mehrzahl der Autoren darin überein, daß sowohl Verstärkung der Herzkraft als auch veränderte Beschaffenheit des Blutes als Ursache von Blutdrucksteigerung entweder gar nicht oder nur in sehr beschränktem Umfange, als Hilfsfaktoren, in Betracht kommen. Alle diese Forscher sind darüber einig, daß Vermehrung der Widerstände in der Peripherie der einzige maßgebende Faktor sei, welcher den arteriellen Druck in die Höhe treiben könne. Schon Tigerstedt sagte, daß die Höhe des Blutdrucks vor allem durch den augenblicklich stattfindenden Kontraktionszustand der Gefäße beherrscht werde, und dieselbe Ansicht finden wir bei v. Basch, Moritz, Tendeloo und Höber. Auch von der Mehrzahl der Kliniker wird der Standpunkt vertreten, daß nur eine Vermehrung der peripheren Widerstände die Ursache von Hypertension sein könne (Federn, F. Müller, Volhard u. a.). Während also über diese Grundtatsache unter den Autoren größtenteils Einigkeit herrscht, stoßen wir sofort auf völlig divergente

Anschauungen, wenn wir in der Literatur Antwort auf die Frage suchen, worin diese Vermehrung der Widerstände besteht. Rein physikalisch betrachtet, könnte eine Vermehrung der peripheren Widerstände durch sehr verschiedene Momente bedingt sein. Es könnte sich um verminderte Elastizität sämtlicher Gefäße oder eines entsprechend großen Gefäßabschnittes handeln, ferner könnte anatomische oder funktionelle Verengerung aller Arterien oder eines Teiles derselben die Ursache der Widerstandserhöhung in der Peripherie bilden. Endlich könnte ein von außen auf den Gefäßen lastender Druck in dieser Hinsicht von Belang sein. Hier wäre auch abermals die schon besprochene Viscositätsvermehrung des Blutes anzuführen, welche nach Nicolai Blutdrucksteigerung durch Erschwerung des Blutabflusses hervorruft, weil stark viscöse Flüssigkeiten besonders in engen Röhren die Strömung behindern.

Die Erschwerung des Blutstroms durch einen von außen wirkenden Druck wird nur von wenigen Autoren als Quelle von Hypertensionen angesehen, und diese Angaben beziehen sich auf bestimmte pathologische Zustände. Von den Physiologen wird dieses Moment unter den Faktoren, welche zu Blutdrucksteigerung führen können, überhaupt nicht genannt; von klinischer Seite wurde hingegen manchmal darauf hingewiesen. Nur historisches Interesse hat die Auffassung Fraenkels über die Entstehung der Arteriosklerose bei Fettleibigen. Fraenkel stellte sich vor, daß Fettansammlungen im Abdomen einen Druck auf die Splanchnicusgefäße ausüben, wodurch eine Behinderung des Blutstroms bewirkt werde. Zur Kompensation dieser Strombehinderung komme es zu Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie und im weiteren Verlaufe zu sklerotischen Gefäßveränderungen. H. Kisch hat eine ähnliche Theorie zur Erklärung der Hypertension bei Lipomatösen entwickelt. In neuerer Zeit wird von manchen Autoren der Anschauung Ausdruck gegeben, daß Blutdrucksteigerung bei starken Ödemen, insbesondere die sogenannte Hochdruckstauung, durch den Druck der Ödemflüssigkeit auf die Gefäße bedingt sei. So meinen A. Israel und Kleeberger, daß bei der Hochdruckstauung die kleinen Gefäße durch die Ödeme komprimiert werden und so der Blutdruck in die Höhe getrieben werde. Senator, Lang und Mansuetowa, Geisböck, Loewi und Moritz sind der Ansicht, daß dieser Mechanismus zwar nicht allein in Betracht komme, aber doch von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen des genannten Zustandes sei. Qurin und Hamburger glauben, daß eine Steigerung des Abdominaldrucks durch Ascites zu Blutdrucksteigerung führen könne, da sie bei experimenteller Steigerung des Abdominaldrucks einen Anstieg des Blutdrucks beobachtet haben. Sie stützen ihre Ansicht durch die Befunde von Kapsammer, Hensen, Geisböck und Horner, welche nach Abdominalpunktion einen Abfall des Blutdrucks gesehen haben, Geisböck und Horner vor allem bei hypertonischen Patienten. Demgegenüber beziehen Jürgensen sowie Hirsch und Stadler die Blutdrucksteigerung bei hohem Abdominaldruck auf Zwerchfellhochstand, welcher durch Vermittlung von Dyspnoe oder durch sensible Phrenicusreizung zu Gefäßkontraktion und Hypertension führe. Auch für den allerdings von vielen Seiten bestrittenen Anstieg des Blutdrucks während der Gravidität wird von Jaschke Steigerung des Abdominaldrucks verantwortlich gemacht, doch hat Hörmann nachgewiesen, daß von einem allgemeinen Anstieg des Drucks in der Bauchhöhle während der Schwangerschaft nicht die Rede sein kann.

Was den Druck der Ödemflüssigkeit als tonisierenden Faktor betrifft, so ist zu bemerken, daß dieser nur bei hochgradigen allgemeinen Ödemen von Bedeutung sein könnte, doch ist bekanntlich der Druck, unter welchem die Ödeme stehen, außerordentlich gering; es ist daher schwer vorstellbar, daß ein so niedriger Druck ein Hindernis für den unter unvergleichlich höherer Spannung stehenden Blutstrom abgeben könnte. Bezüglich der Steigerung des Abdominaldrucks hat Fundner darauf hingewiesen, und wir könnten gleichfalls eine Reihe derartiger Fälle dafür anführen, daß auch enorme Steigerung des Abdominaldrucks (bei Lebercirrhose, Bauchtumoren usw.) mit völlig normalen Blutdruckwerten einherzugehen pflegt.

Während also Kompression der Gefäße von außen als Quelle für Blutdrucksteigerung fast allgemein abgelehnt wird, hat den Kernpunkt der Anschauungen über die Genese von Hypertensionen seit jeher die Auffassung gebildet, daß Erschwerung des Kreislaufs durch Elastizitätsverminderung oder Verengerung der arteriellen und capillaren Gefäße selbst den Blutdruck bei intakter Herzaktion in die Höhe treiben müsse. In früherer Zeit hat sich eine große Reihe von Autoren mit der Frage beschäftigt, ob Widerstandsvermehrung in einem größeren oder kleineren Teil der arteriellen Gefäßbahn eine Ursache für Hypertension abgeben könne. F. Lévy, Fellner und Rudinger haben nachgewiesen, daß Kompression der Arteria femoralis bei guter Herzkraft zu einem wenn auch geringfügigen Anstieg des Blutdrucks führe, und verwandten diese Versuchsanordnung zu einer Funktionsprüfung der Herzleistung; diese Angaben sind jedoch vereinzelt geblieben, es wurde auch oftmals festgestellt, daß Abbindung einer Extremität oder Amputation keinen Einfluß auf den Blutdruck hat. Auch kann bei derartigen Versuchen, wie es die oben geschilderten sind, niemals eine reflektorische Blutdrucksteigerung durch Kontraktion aller Gefäße ausgeschlossen werden. Geht doch aus einer Unzahl experimenteller Untersuchungen seit Magendie und Bezold hervor, daß jede sensible Reizung den Blutdruck auf reflektorischem Wege in die Höhe treibt. Und eine sensible Reizung ist bei Kompression einer Arterie nicht zu umgehen.

Unter allen Gefäßgebieten, deren Verengerung als Quelle von Blutdrucksteigerung angesehen wurde, hat besonders das der Niere Aufmerksamkeit erregt. Seit Traube im Jahre 1856 die Herzhypertrophie bei Nephritis dadurch zu erklären versucht hatte, daß die kranke Niere dem Blutstrom einen vermehrten Widerstand entgegensetze, ist dieses Thema Gegenstand einer lebhaften Diskussion geworden, die auch heute noch nicht beendet ist. Bartels hat diesen Bestandteil der Traubeschen Theorie restlos anerkannt, Cohnheim und Leyden haben ihn, allerdings modifiziert, gleichfalls angenommen. Die experimentellen Arbeiten auf diesem Gebiete sind zwar sehr zahlreich, ihre Ergebnisse aber nichts weniger als übereinstimmend. Die Einwände gegen die Traubesche sogenannte „mechanische" Theorie der nephritischen Blutdrucksteigerung stützen sich vor allem auf die Tatsache, daß Exstirpation einer Niere keine Blutdrucksteigerung zur Folge hat (Rosenstein, Zander), daß ferner nach Litten u. a. auch vollständige Abbindung beider Nierenarterien ohne Änderung des Blutdrucks einhergeht. Lewinski und Katzenstein hatten aber bei experimenteller, teilweiser Drosselung der Nierenarterien einen Anstieg des Blutdrucks beobachtet und verwendeten diesen Befund von neuem zugunsten

der mechanischen Theorie; sie waren nämlich der Anschauung, daß die Drosselung der Nierenarterien zu Thrombosierung der feinen Arterienzweige führe und daß eine derartige Widerstandsvermehrung den pathologischen Vorgängen in der erkrankten Niere eher entspreche als die vollständige Abbindung der Nierengefäße.

Senator konnte die Beobachtungsergebnisse der beiden Autoren in zahlreichen Versuchen nicht bestätigen, er sah ganz unregelmäßiges Schwanken des Blutdrucks nach Einengung der Nierenarterien ebenso wie nach vollständiger Abklemmung. Senator, sowie Alwens, Franz Müller und Maas erhielten auch bei experimenteller Einspritzung von Paraffin in die Nierenarterien keine Änderung des Blutdrucks, während Bittorf bei Injektion von Öl in die Nierengefäße deutlichen Anstieg des Blutdrucks beobachtete.

Die große Verschiedenheit der Versuchsergebnisse ist wohl auf das differente Tiermaterial und auf die verschiedene Methodik zurückzuführen. Größere Beweiskraft scheinen uns die negativen Resultate zu haben, da bei allen positiven nicht ausgeschlossen ist, daß die Blutdrucksteigerung durch Kontraktion aller Körpergefäße auf reflektorischem Wege erfolgt. Vor allem fehlt noch immer der Beweis, daß bei allen Nierenerkrankungen, welche mit hohem Blutdruck einhergehen, in der Niere tatsächlich ein vermehrter Widerstand für den Blutdurchtritt besteht (Volhard). Eine solche Widerstandserhöhung ist zwar nach den anatomischen Befunden bei akuter Glomerulonephritis und bei den Schrumpfnieren wahrscheinlich, bei Durchströmungsversuchen konnte sie aber von Thoma nur bei chronisch interstitieller Nephritis (der genuinen Schrumpfniere heutiger Nomenklatur) nachgewiesen werden.

Auf andere Art hat Alwens versucht, am Tier den Widerstand in der Niere zu erhöhen, indem er die Nieren mit dem Onkometer komprimierte. Alwens beobachtete hierbei eine minimale Blutdrucksteigerung, welche er auf die Widerstandserhöhung in der Niere bezieht. Er betont aber gleichzeitig, daß dieser geringe Anstieg des Blutdrucks mit der oft hochgradigen Hypertension bei Nephritiden nichts zu tun habe. Endlich ist noch eine Reihe von Versuchen zu erwähnen, bei welchen Widerstandsvermehrung in der Niere durch Entfernung von $^3/_4$ oder mehr der Nierensubstanz erzeugt wurde. In diesen Versuchen wurde wohl von den meisten Autoren (Bradford, Päßler und Heinecke, Backman) Blutdrucksteigerung erzielt, diese kann aber besser als durch Widerstandsvermehrung durch Retention toxischer, allgemein tonisierender Stoffe erklärt werden; sie wird auch von den Autoren in diesem Sinne gedeutet. Barrington vermißt übrigens in analogen Experimenten am chronischen Versuch, der nach Volhard von größerer Bedeutung ist als der akute, das Auftreten von Herzhypertrophie, welche sich bei länger anhaltender Blutdrucksteigerung eingestellt haben müßte. Ebensowenig beweisend für die mechanische Theorie sind die Versuche von Mosler, welcher nach beiderseitiger Nierenexstirpation Blutdrucksteigerung erhielt. Mosler erklärt seine Befunde, welche von Backman später nicht bestätigt werden konnten, gleichfalls durch Retention toxischer Substanzen.

Trotz dieser wenig ermutigenden experimentellen Ergebnisse hat eine Anzahl hauptsächlich französischer Autoren an der mechanischen Theorie festgehalten. So meint Ambard, die Hypertension bei Schrumpfniere auf diesem Wege erklären zu können, Gouget, L. Bernard, Chauffard und Laedenich messen

der Widerstandsvermehrung in der Niere die Hauptrolle bei der nephritischen Blutdrucksteigerung zu. Auch in Jaweins früher erwähnter Arbeit wird dieser Faktor herangezogen. In jüngster Zeit ist die mechanische Theorie von L. Braun wieder aufgegriffen worden. Braun geht von den Befunden von Herzhypertrophie bei Hydronephrose aus und stützt sich auf die experimentellen Versuche von Kornitzer, welcher wie schon vor ihm Beckmann, J. Straus und Rautenberg, nach Abbindung der Ureteren am Tier Blutdrucksteigerung beobachten konnte. Auch in der klinischen Literatur gibt es zahlreiche Belege für die Tatsache, daß Harnstauung unter Umständen zu Blutdrucksteigerung und bei längerer Dauer zu Herzhypertrophie führen kann. J. Straus sowie Brasch sahen bei Ureterenkompression infolge maligner Tumoren einen Anstieg des Blutdrucks, ersterer auch Herzhypertrophie (autoptisch festgestellt). Über das Vorkommen von Hypertension bei totaler Anurie wird von Ascoli, Päßler, Löhlein, Adrian und Volhard berichtet. Alle diese Autoren beziehen aber die hohen Blutdruckwerte in solchen Fällen auf allgemeine Gefäßkontraktion infolge Retention harnfähiger Stoffe. Demgegenüber halten O'Conor sowie Full die Blutdrucksteigerung bei Prostatahypertrophie für eine reflektorisch von der Niere oder Harnblase ausgelöste allgemeine Gefäßkontraktion, da der Blutdruck bei Katheterismus sofort sinkt und unmittelbar nach Füllung der Blase wieder ansteigt. Bei Hydronephrose und Cystenniere wurde von Roth, Galabin und Cohnheim Herzhypertrophie, von Kapsammer, F. Müller und Volhard, auch Blutdrucksteigerung beobachtet. v. Buhl konnte jedoch bei diesen Zuständen keine Herzhypertrophie nachweisen, und Adrian sah bei Hydronephrose normale Blutdruckwerte; R. Schmidt beschreibt sogar einen Fall von beiderseitiger Cystenniere mit Erniedrigung des Blutdrucks. L. Braun stellt sich vor, daß bei Hydronephrose durch die Harnstauung eine Strombehinderung im Glomerulus entstehe, welche zu Veränderungen im Vas afferens führe; diese Strombehinderung sei die rein mechanische Ursache der Blutdrucksteigerung. Da Braun die gleichen Veränderungen am Vas afferens wie bei Hydronephrose auch bei vielen benignen Nierensklerosen angetroffen hat, glaubt er den Schluß ziehen zu können, daß alle „renalen“ Hypertensionen durch den vermehrten Widerstand in der Niere rein mechanisch zu erklären sind.

Überblickt man das Für und Wider der mechanischen, sogenannten Traube-Cohnheimschen Theorie für die nephritische Blutdrucksteigerung, so ergibt sich, daß alle experimentellen Belege für diese Auffassung auch in anderer Weise zu erklären sind. Das wäre allerdings noch kein zwingender Beweis gegen die Richtigkeit dieser Theorie. Maßgebend scheint uns in dieser Hinsicht vor allem die Tatsache zu sein, daß im Tierversuch nicht nur Unterbindung beider Nierenarterien, sondern auch die Ausschaltung weit größerer Gefäßgebiete aus dem Kreislauf, z. B. der Wegfall sämtlicher Unterleibsäste (Münzel) ohne Blutdrucksteigerung einhergehen kann. Das Ausbleiben eines tonisierenden Effektes derartiger Eingriffe dürfte in der Weise zu deuten sein, daß, wie aus Biers Untersuchungen über den Kollateralkreislauf hinreichend bekannt ist, die Verengerung eines Gefäßgebietes sofort mit reflektorischer Erweiterung eines anderen Gefäßabschnittes beantwortet wird, der Blutdruck daher unverändert bleibt. Beim Menschen wickelt sich dieser Regulationsmechanismus sicherlich noch weit besser und schneller ab als beim Tier, wie Nicolai ausdrück-

lich hervorhebt. Das zeigt eine Reihe klinischer Beobachtungen. Einmal das Bestehen normaler Blutdruckwerte bei Abbindung von ganzen Extremitäten, nach Amputationen, ferner bei Erkrankungen, welche mit lokalisierten starken Gefäßverengerungen einhergehen. Hier ist der Morbus Raynaud zu nennen, dann die Sklerodermie in der von den Gefäßen ausgehenden Form, endlich die Endarteriitis obliterans, wenn sie nicht allgemein auftritt, sondern sich auf einzelne, wenn auch ausgedehnte Gefäßgebiete wie z. B. die Beine beschränkt. Wir kommen also zu dem Schlusse, daß auch starke Vermehrung des peripheren Widerstandes in weit größeren Stromgebieten als in der Niere keine Blutdrucksteigerung zur Folge hat, und müssen daher gleich der übergroßen Mehrzahl der neueren Autoren die mechanische Theorie für die renalen Hypertensionen auch in der jüngsten von L. Braun vertretenen Auffassung ablehnen.

Schon Traube hatte darauf hingewiesen, daß das Auftreten von Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie bei den Nierenerkrankungen eine biologische Bedeutung habe, da diese Erscheinungen eine Abwehrreaktion des Organismus darstellen. Denn durch die Erhöhung des Blutdrucks werde der Filtrationsdruck in der Niere gesteigert und so die Diurese gebessert. Traubes „teleologische" Deutungsweise für die nephritische Blutdrucksteigerung wurde von den meisten Anhängern der mechanischen Theorie (Bartels, Lewinski, Leyden, Cohnheim, L. Bernard) immer wieder herangezogen. Es wurde insbesondere darauf aufmerksam gemacht, daß die Niere mit den übrigen Gefäßgebieten nicht verglichen werden könne, weil sie als für die Ausscheidung wichtigstes Organ vom Herzen eine bestimmte Blutmenge pro Zeiteinheit quasi garantiert habe. Bei Erhöhung des Widerstandes in der Niere müsse daher das Herz sofort kompensatorisch Mehrarbeit leisten, um die normale Durchströmung der Niere aufrecht zu erhalten. In ganz anderer Weise hatte Johnson die teleologische Betrachtungsweise in den Bereich seiner Erwägungen gezogen. Johnson nahm an, daß bei Nephritis zunächst die Nierengefäße sich verengern, um den starken Blutzustrom von der nicht mehr restlos funktionierenden Niere abzuhalten. Im weiteren Verlaufe werden dann Stoffe im Blute zurückgehalten, welche für alle Körpergewebe schädlich sind. Um nun die Körpergewebe vor diesen schädlichen Stoffen möglichst zu schützen, kontrahieren sich sämtliche Arterien und dadurch ist nach Johnson die nephritische Hypertension bedingt. Von jenen Autoren, welche den Hochdruck bei Nephritis auf hydrämische Retentionsplethora zurückführen, haben Rosenbach und Bamberger gleichfalls die kompensatorische Bedeutung der Hypertension betont. Die Haltlosigkeit aller derartigen Theorien wurde schon frühzeitig erkannt, die Idee der „kompensatorischen" Blutdrucksteigerung bei Nephritis spielt aber in vielen modernen Publikationen noch immer eine große Rolle. So vergleicht Bier das Kreislaufsystem mit einer Wasserleitung und meint, daß bei Drosselung eines Auslaufes (Widerstandsvermehrung in der Niere) der Organismus durch Abschaltung anderer Ablaufhähne (allgemeine Gefäßverengerung) die normale Durchblutungsmenge wieder herstelle.

Dieses „neue Gewand der Traubeschen Theorie" (Volhard) haben eine Reihe von Autoren übernommen und der Anschauung Ausdruck gegeben, daß damit die nephritische Hypertension vollkommen geklärt sei (Fießinger, Fahr, H. Strauß, Allen, Eppinger und Kloß). Fahr meint, daß es noch

unbekannt sei, auf welchem Wege diese kompensatorische Blutdrucksteigerung zustande komme: „Wir müssen aber einstweilen registrieren, daß sie zweckmäßig ist." Carnot und Rathéry schließen aus Durchströmungsversuchen an Leichen von sklerotischen Nierenkranken, wobei sie einen höheren Druck benötigten als bei anderen Leichen, um einen künstlichen Kreislauf zu erhalten, daß die Hypertension bei Nephritis ein kompensatorischer Vorgang sei. Auch Loeb sagt in seiner Arbeit aus der Krehlschen Klinik, daß der teleologische Gesichtspunkt nicht ganz entbehrt werden könne, man müsse aber möglichst auf kausalem Wege vorgehen. Volhard hält zwar jede teleologische Erklärung für eine Scheinerklärung, kommt aber doch zu dem Schlusse, daß die Blutdrucksteigerung bei allen Nierenerkrankungen, bei welchen erhöhte Widerstände in der Niere bestehen, zu dem Zwecke erfolge, daß die Niere nicht weniger Blut erhalte als die übrigen Organe. Wir müssen uns mit Päßler dahin aussprechen, daß das Betonen des teleologischen Gesichtspunktes nur geeignet ist, unsere Unkenntnis bezüglich der wahren Zusammenhänge zu verschleiern. Päßler sagt in dieser Beziehung: „Der geringe Wert solcher teleologischer Schlußfolgerungen für die Erklärung pathologischer Vorgänge liegt auf der Hand. Sie sind nur geeignet, die Tatsache zu verdunkeln, daß die Erklärung des wahren kausalen Zusammenhanges auf der Basis bekannter physiologischer Vorgänge noch nicht gelungen ist." Auch Romberg hebt mit Recht gegen die Kompensationstheorie hervor, daß es nicht bekannt sei, wie sich die Niere einem erhöhten Blutdruck gegenüber verhalte: „Vielleicht verschließt sie sich ihm." Wir glauben uns den Anschauungen Päßlers und Rombergs unbedingt anschließen zu müssen; denn mit der Angabe, daß dieser oder jener Vorgang nützlich oder schädlich sei, ist ja tatsächlich über die Entstehung dieses Vorganges gar nichts gesagt. So ist es z. B. seit langer Zeit bekannt, daß die Erweiterung der Hautgefäße bei Wärmezufuhr von außen ein für den Organismus nützlicher Vorgang ist. Diese „teleologische" Betrachtungsweise hat aber niemals zur Erklärung der Gefäßerweiterung genügt, wie aus der Unzahl von Arbeiten hervorgeht, welche sich bemüht haben, auf experimentellem und klinischem Wege festzustellen, ob diese Gefäßerweiterung durch direkte Einwirkung der Wärme auf die Gefäße, auf dem Umwege über abnorme im Stoffwechsel entstehende Stoffe oder durch einen im Zentralnervensystem ablaufenden Reflex erfolgt. Es sei hier nur die glänzende Arbeit Naunyns über dieses Thema erwähnt. Wenn noch ein etwas gröberer Vergleich gestattet ist, so ist die „teleologische" Deutungsweise für die renalen Hypertensionen eine ebensolche Scheinerklärung, wie wenn ein Ingenieur das Funktionieren des Sicherheitsventils an einem Dampfkessel dadurch erklären wollte, daß er auf die Notwendigkeit dieser Vorrichtung hinweist, welche den Kessel gegen allzu großen Innendruck schützt, ohne aber bei dieser Erklärung den Mechanismus des Ventils (Federn, Gegengewichte usw.) genau zu beschreiben. Ebenso wichtig wie die genaue Beschreibung einer derartigen Maschine scheint uns bei der Deutung pathologischer Hypertensionen das möglichst präzise Eingehen auf den Mechanismus dieser Erscheinungen zu sein. Die Tatsache, daß der Mechanismus meist noch nicht restlos erkannt ist, darf keinen Einwand gegen den Versuch bilden, die Genese des Hochdrucks auf kausalem Wege zu klären. Erst wenn die Deutung des Mechanismus mit möglichster Genauigkeit gegeben ist, kann die Frage nach der Zweckmäßigkeit aufgeworfen werden,

doch muß dabei von vornherein ins Auge gefaßt werden, daß Zweckmäßigkeit in einer Richtung oft Schädlichkeit in anderer Hinsicht bedeuten kann. Es braucht nur auf die Beziehungen des hohen Blutdrucks zu Gehirnblutungen und anderen bedrohlichen Zuständen verwiesen zu werden. Die Vertreter der teleologischen Deutungsweise behelfen sich hier mit dem Ausdruck „Überkompensation“, einer Bezeichnung, welche besser ganz zu vermeiden wäre, da sie unserer Ansicht nach einen tieferen Einblick in die Geheimnisse der Natur vortäuscht, als bei dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse berechtigt ist.

Nach dieser notwendigen Abschweifung kehren wir zu der Fragestellung zurück, inwieweit Erhöhung der peripheren Widerstände eine Quelle für Blutdrucksteigerungen abgeben kann. Wir glauben in Vorstehendem nachgewiesen zu haben, daß Widerstandserhöhung in kleinen Gefäßgebieten, insbesondere in der Niere, nicht ausreicht, um einen Anstieg des arteriellen Drucks zu erklären. Es muß daher nach Vermehrung der Widerstände in allen Gefäßen oder wenigstens in sehr ausgedehnten Teilgebieten des Gefäßsystems gesucht werden.

Wie oben erwähnt, können die Arterien dem Blutstrom entweder durch Verminderung der Elastizität oder durch Verengerung ihres Lumens vermehrten Widerstand entgegensetzen. Was zunächst die Abnahme der Elastizität betrifft, so kann nicht bezweifelt werden, daß die Blutströmung in hohem Grade von der Dehnbarkeit der Arterienwand abhängig ist. Bezüglich der Blutdrucksteigerung muß aber zwischen großen und kleinen Gefäßen unterschieden werden. Es ist selbstverständlich, daß Abnahme der Elastizität, auch wenn sie sich auf die großen Arterien beschränkt, dem Herzen vermehrte Arbeit aufbürdet. Daher kann Sklerose der Aorta allein zu Herzhypertrophie führen, insbesondere ist dies nach Hasenfeld und Romberg bei hochgradiger Sklerose der Aorta oberhalb des Zwerchfells der Fall. Auch Tendeloo weist neuerdings auf diesen Umstand hin. Eine andere Frage ist es aber, ob Abnahme der Elastizität in den großen Gefäßen zu Blutdrucksteigerung führt. In der älteren physiologischen Literatur wird dieses Moment unter den Ursachen einer möglichen Blutdrucksteigerung überhaupt nicht erwähnt, wohl deshalb, weil es im Tierversuch nicht zu erweisen ist. Die Kliniker hingegen haben sich schon seit längerer Zeit mit dieser Erscheinung intensiv beschäftigt. Johnson war wohl der erste, welcher die Annahme machte, daß bei Nephritis vermehrter Widerstand in der Peripherie infolge diffuser Erkrankung der Arterien, welche zu Verminderung der Elastizität führt, die Quelle für Hypertension und Herzhypertrophie darstellt. Bezüglich der nephritischen Blutdrucksteigerung hat Johnsons Theorie wenig Anhänger gefunden, nur O. Israel hielt sie teilweise für richtig, da er an Leichenaorten bei Nephritis geringere Dehnbarkeit fand. Dagegen sind viele Autoren, insbesondere der älteren Literatur der Ansicht, daß die Blutdrucksteigerung bei Arteriosklerose auf die Verminderung der Elastizität in den großen Gefäßen zu beziehen sei (Huchard, Hensen, v. Basch, Janowski, M. Großmann u. a.). Diese Annahme stützt sich wieder größtenteils auf Versuche an Leichenaorten (Thoma und Kaefer, Strasburger). Es ist klar, daß aus solchen Befunden keine Schlüsse auf die Dehnbarkeit lebender Arterien gezogen werden können (vgl. auch Nicolai); in jüngster Zeit hat übrigens Reuterwall in einer ausführlichen Arbeit die Ungenauigkeit und Unverläßlichkeit aller derartigen

Untersuchungen nachgewiesen. Fahr glaubte bei experimenteller Arteriosklerose am Tier Blutdrucksteigerung nachgewiesen zu haben, doch ist seine Methode der Blutdruckmessung (Anlegung der Riva-Rocci-Manschette um den Bauch von Kaninchen) nicht als einwandfrei anzusehen.

Eine weitere Unterstützung fand die Anschauung der oben erwähnten Kliniker in der Tatsache, daß bei ausgesprochener Arteriosklerose häufig Hypertension anzutreffen ist. Die Angaben über die Häufigkeit dieser Erscheinung schwanken allerdings außerordentlich stark. Nur wenige Forscher berichten über konstante Erhöhung des Blutdrucks bei Arteriosklerose (Potain, Edgren, Hochhaus, Apelt, Bittorf). Dunin sah in 80% seiner Fälle Hypertension, Janowski gibt 72% an. In den meisten Publikationen wird aber die Ansicht vertreten, daß nur ein geringer Teil der Arteriosklerotiker abnorm hohe Blutdruckwerte aufweise (Gibson, Moritz, Hensen, Horner, John, H. Schlesinger, Christeller, Schüle, Geisböck). Romberg und Sawada beobachteten in 88% ihrer Fälle normalen Blutdruck, auch Krehl, Münzer, Jaquet vermißten meist Hypertension. Unserer Auffassung nach sind diejenigen nicht so seltenen Fälle als ausschlaggebend anzusehen, welche trotz hochgradiger, auch autoptisch festgestellter Arteriosklerose der großen Gefäße ständig ohne Blutdrucksteigerung verlaufen. Derartige Fälle sind oftmals in der Literatur beschrieben worden (Sawada, J. Fischer, Volhard), so daß es sich erübrigt, auf eigene identische Beobachtungen näher einzugehen. Solche Befunde machen es unmöglich, in der Abnahme der Elastizität der großen Gefäße eine Quelle von Hypertension zu sehen. Die Tatsache, daß Herzhypertrophie durch Aortensklerose allein hervorgerufen werden kann, spricht nicht gegen unsere Annahme. Denn es ist doch vollkommen verständlich, daß das Herz bei Starre der Aorta nur so viel Mehrarbeit leisten wird, um bestenfalls trotz der Strombehinderung einen normalen Blutdruck zu erzielen. Jene Autoren, welche die Hypertension bei Arteriosklerose in obigem Sinne erklären wollen, sind daher gezwungen, wiederum zu dem früher kritisierten Schlagwort „Überkompensation" zu greifen. Es soll später darauf eingegangen werden, inwieweit Starre der großen Gefäße mittelbar oder als unterstützendes Moment für die Genese von Hypertensionen in Betracht kommen kann. Desgleichen soll die Frage, ob Starre der Gefäßwand zu Fehlerquellen bei der klinischen Blutdruckmessung führen kann, bei Besprechung der Methodik ihre Beantwortung finden.

Verminderung der Elastizität in den kleinen Gefäßen (Arteriolen) spielt sicherlich bei manchen Hypertensionen eine Rolle, insbesondere Tendeloo hebt ihre Bedeutung für die Genese des Hochdrucks bei Arteriosklerose hervor. Die Abnahme der Dehnbarkeit in den Arteriolen ist jedoch kaum zu trennen von Veränderungen der lichten Weite im Sinne von Verengerung des Gefäßes oder Verdickung der Wand. Beide Faktoren sollen daher im nächsten Abschnitt zusammen besprochen werden.

Verengerung des Arterienlumens kann einmal eintreten bei anatomischen Veränderungen der Gefäßwand. Als solche kommen Sklerose der Intima und Media sowie Hypertrophie der letzteren in Betracht. Derartige Gefäßveränderungen führen wohl hauptsächlich dann zu Blutdrucksteigerung, wenn sie an allen oder einem sehr großen Teil der mittleren und kleinen Arterien vorhanden sind. Sie sind dann wohl meist mit Abnahme der Elastizität in diesen Gefäßen

verbunden. Verengerung der Aorta oder anderer großer Arterien dürften praktisch nicht vorkommen, ebenso ist niemals anatomische Verengerung der Capillaren beschrieben worden. Maßgebend für die Erhöhung des arteriellen Drucks scheinen besonders die Arteriolen zu sein, wie aus den Überlegungen von B. Lewy und Campbell hervorgeht. Diese Autoren meinen, daß auch normalerweise der Blutstrom den größten Widerstand nicht in den Capillaren, sondern in den Arteriolen findet und daß in diesen Gefäßen der stärkste Druckabfall erfolgt. Campbell sucht seine Auffassung auf negativem Wege zu erweisen: Wenn die Capillaren die Stelle des stärksten Widerstandes bedeuteten, so müßte das arterielle Ende der Capillaren trichterförmig erweitert sein, was aber nicht der Fall sei. Ferner müßte nach Campbell das Capillargebiet der Leber dem Blutstrom einen so großen Widerstand entgegensetzen, daß der niedrige Druck in der Pfortader ihn nicht überwinden könnte. Lewy schließt aus Modellversuchen, daß der größte Widerstand in den unmittelbar vor den Capillaren gelegenen Abschnitten des Kreislaufs liegen müsse. Er beruft sich auch gleichwie späterhin Nicolai und Moritz auf das Poiseuillesche Gesetz. In der Formel von Poiseuille für die Durchströmungsmenge steht nämlich, der Durchmesser des Gefäßes bei den großen Gefäßen in der zweiten, bei den kleinen Gefäßen in der vierten Potenz, so daß gerade bei den Arteriolen das Lumen eine große Rolle spielen muß. Deshalb stellen Nicolai und Moritz den, wie uns scheint, vollkommen richtigen Satz auf, daß Verengerung der kleinen Gefäße vor allem als blutdrucksteigernder Faktor in Frage kommt.

Anatomische Veränderungen der kleinen Gefäße als Ursache von Hypertension und Herzhypertrophie hatten zuerst Gull und Sutton für die Schrumpfniere angenommen. Diese Autoren stellten die von ihnen „arteriocapillary fibrosis" genannten Veränderungen als Systemerkrankung dar und betrachteten die Schrumpfniere nur als Teilerscheinung der allgemeinen Gefäßerkrankung. Gull und Suttons Befunde und Theorie wurden bald von einer Reihe von Autoren anerkannt (Senator, Sotnitschewsky, Holsti u. a.). Jores hat diese Theorie für die genuine Schrumpfniere weiter ausgebaut. Es ist aber bis heute eine offene Streitfrage geblieben, auf welchem Wege diese Gefäßveränderungen zustande kommen, ob sie Ursache oder Folge der Blutdrucksteigerung seien. Dieses Problem soll uns noch weiter unten beschäftigen. Hier sei nur erwähnt, daß von neueren Autoren Geisböck, Moritz, Tendeloo und Alder die gelegentliche Hypertension bei Arteriosklerose durch sklerotische Veränderungen in den kleinen Gefäßen zu erklären suchen, während Münzer, Strasser und Klein den Hochdruck in allen Fällen von sog. essentieller Hypertonie auf anatomische Veränderungen der kleinen Gefäße zurückführen. Wir werden später zu untersuchen haben, inwieweit diese von vielen Seiten bestrittene Auffassung stichhaltig ist.

Arbeiten, welche die Quelle von Blutdrucksteigerung in funktioneller Verengerung der Gefäßlumina, hervorgerufen durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur, sehen, nehmen seit der ältesten Zeit den breitesten Raum in der Literatur des arteriellen Blutdrucks ein. Bei der Klärung dieser Frage hat vor allem der Tierversuch bahnbrechend gewirkt. Seit der Entdeckung der Vasomotoren durch Weber, Magendie und Claude Bernard ist eine Unzahl experimenteller Arbeiten erschienen, welche sich nach allen Richtungen mit diesem Problem beschäftigt haben. Schon frühzeitig war festgestellt worden, daß

der Anstieg des Blutdrucks bei sensibler Hautreizung durch allgemeine Vasokonstriktion erfolgt (Magendie, Bezold); Ludwig und Thiry, Pawlow, Wooldridge u. a. haben dann nachgewiesen, daß die Blutdrucksteigerung bei Vagusdurchschneidung sowie bei Reizung der peripheren Herznerven (auch bei Acceleransreizung) auf demselben Wege eintrete. Sehr interessant sind die Versuche von Bezold und Gscheidlen, daß bei stillstehendem Kreislauf Vasomotorenreizung zu einem Abstrom des Blutes aus den Arterien in die Venen führt. Auf Grund dieser Befunde wird in fast allen physiologischen Lehrbüchern der Standpunkt vertreten, daß das Hauptmoment für jede Blutdrucksteigerung in einer funktionellen Verengerung der peripheren Gefäße zu suchen sei (Tigerstedt, Nicolai, Tendeloo, Höber). Dabei wird den kleinen Gefäßen die größte Bedeutung zugesprochen. Die Wichtigkeit der Arteriolen für die Höhe des Blutdrucks wurde besonders im Anschluß an die oben erwähnten Arbeiten von B. Lewy und Campbell hervorgehoben. Früher war es viel erörtert worden, ob es die Kontraktion der großen oder der kleinen Gefäße sei, welche den Blutdruck in die Höhe treibt. Die Klarstellung dieses Problems auf experimentellem Wege ist deshalb unmöglich, weil sich Vasokonstriktion niemals auf Gefäße bestimmten Kalibers beschränken wird. Doch ist es nach dem oben Gesagten wahrscheinlich, daß auch bei allgemeiner Gefäßkontraktion der ausschlaggebende Faktor für die Blutdrucksteigerung in den präcapillaren Arteriolen liegt.

Seit Slavjansky, v. Basch und S. Mayer nachgewiesen hatten, daß beim Tier nach Reizung des Nervus splanchnicus, eines Nerven, dessen Zweige sämtliche Eingeweidegefäße versorgen, eine außerordentlich starke Blutdrucksteigerung auftritt, während sich gleichzeitig die Hautgefäße erweitern, hat diese Erscheinung die Physiologen in hohem Maße beschäftigt. Die Befunde der erwähnten Autoren führten nebst anderen Untersuchungsergebnissen im weiteren Verlaufe zur Aufstellung des sog. „Gleichgewichtsgesetzes" („loi de balance") durch Dastre und Morat, nach welchem zwischen den Hautgefäßen und den Gefäßen der inneren Organe ein Antagonismus in dem Sinne besteht, daß sich bei Kontraktion der einen Gefäße die anderen erweitern und umgekehrt. Zur Stütze dieses Gesetzes ist eine große Reihe von Arbeiten veröffentlicht worden, welche zu unserem Thema in keiner näheren Beziehung stehen und daher übergangen werden dürfen. Hier sei nur erwähnt, daß der Antagonismus von den Autoren in sehr verschiedenen Richtungen gesucht wird, z. B. Splanchnicus gegenüber Haut, Gehirn, Muskulatur (Romberg und Päßler, Gottlieb und Magnus); Splanchnicus und Gehirn gegenüber Extremitäten (Romberg, O. Müller); Splanchnicus gegenüber Haut, Gehirn, Nieren (Wertheimer u. a.) usw. Die meisten Forscher stimmen darin überein, daß die Höhe des Blutdrucks vor allem von dem Tonus der Splanchnicusgefäße abhängt (Goltz, Pawlow, v. Basch u. a.). Tigerstedt ist der Ansicht, daß bei jeder Blutdrucksteigerung der Kontraktion der Splanchnicusgefäße die Hauptrolle zufalle und in allen späteren physiologischen Lehr- und Handbüchern wird die gleiche Anschauung vertreten (Nicolai, Moritz, Tendeloo, Höber). Dabei wird unter Hinweis auf das Dastre-Moratsche Gesetz häufig die Annahme gemacht, daß Anstieg des Blutdrucks mit Erweiterung der Hautgefäße verbunden ist. Diese Erweiterung wird von den einen als aktiver Vorgang angesehen, während andere Autoren meinen, daß der unter erhöhter Spannung

stehende Blutstrom eine passive Dehnung der Hautgefäße bewirke. In letzterem Sinne spricht sich besonders Bayliss aus, da er bei Blutdrucksteigerung infolge sensibler Hautreizung neben Verengerung der Splanchnicusgefäße auch eine solche der Extremitätengefäße sah, wenn die passive Dehnung durch Blutentnahme verhindert wurde. Bayliss beobachtete ferner bei Blutdruckverminderung infolge Depressorreizung gleichsinnige Erweiterung der Bauch- und Extremitätengefäße und stellte, gestützt auf diese Befunde, die „loi de balance“ überhaupt in Frage. Außer Bayliss ist noch Thacher dafür eingetreten, daß die Erweiterung der Hautgefäße bei Blutdrucksteigerung ausschließlich in passiver Dehnung besteht. Thacher meint, daß einzelne Organe, darunter die Baucheingeweide, besser innerviert seien als die übrigen; deswegen werde das Blut in die schlechter innervierten Organe hineingepreßt. Tigerstedt sowie Gottlieb und Magnus halten sich beide Möglichkeiten offen.

Es gibt aber eine Reihe physiologischer Abhandlungen, welche dartun, daß keineswegs jede Blutdrucksteigerung durch isolierte Kontraktion der Splanchnicusgefäße bedingt sein muß. So haben Heidenhain und v. Basch nachgewiesen, daß bei elektrischer Reizung der Medulla oblongata eine viel stärkere Blutdrucksteigerung auftrete als bei sensibler Reizung, und die Autoren geben an, daß sich bei dieser „zentralen“ Blutdrucksteigerung alle Körpergefäße, also auch die Hautgefäße verengern. Andere Tierversuche haben gezeigt, daß nach Durchschneidung beider Splanchnici der Blutdruck 12 Tage später seine normale Höhe wieder erreiche, ja, daß sich sogar reflektorische Blutdrucksteigerung erzielen lasse (Asp). Grützner und Heidenhain sowie Münzel erhielten nach Ausschaltung aller Bauchgefäße bei Vagusreizung oder sensibler Reizung einen Anstieg des Blutdrucks. Tigerstedt betont, daß der Antagonismus zwischen Splanchnicus- und Haut-Muskelgefäßen kein absoluter sei und daß die letztgenannten Gefäße auch bei reflektorischer Blutdrucksteigerung im Sinne einer Verengerung beteiligt sein können. J. Schmid hebt hervor, daß sich auf Zufuhr von Digitalis beim Tier die Splanchnicusgefäße erweitern, der Blutdruck aber trotzdem ansteige, und zwar durch Kontraktion anderer Gefäßgebiete, möglicherweise auch durch vermehrte Herzarbeit. In neuerer Zeit sind diese alten Angaben in den Hintergrund getreten und die Vormachtstellung des Splanchnicusgebietes für die Regulation des Blutdrucks und insbesondere ihre Bedeutung für die Genese von Hypertensionen ist, was das Tier betrifft, heute allgemein anerkannt.

Nicht ganz so feststehend scheint es uns zu sein, ob auch für den Menschen die Splanchnicusgefäße eine so hervorragende Rolle bei der Regulierung des Blutdruckes spielen; insbesondere ist die hier interessierende Tatsache noch nicht vollkommen geklärt, ob der Blutdruck ansteigt, wenn sich die Splanchnicusgefäße allein kontrahieren. Die diesbezüglichen Angaben gehen von Untersuchungen Hasenfelds und Rombergs aus, welche bei Arteriosklerose nur dann Herzhypertrophie antrafen, wenn die Splanchnicusgefäße von der Erkrankung stark ergriffen waren (oder wenn die Aorta oberhalb des Zwerchfells hochgradig sklerosiert war. Diese Befunde wurden oben besprochen). Bittorf hat die Angaben der beiden Autoren im wesentlichen bestätigt, doch haben Marchand und Krehl gegen diese Anschauung eingewendet, daß Hochdruck bei Arteriosklerose auch ohne Erkrankung des Splanchnicusgebietes vorkomme.

Vor kurzem hat Plehn diese Möglichkeit wieder erwogen, ohne sich bestimmt in dem einen oder anderen Sinne zu äußern. Es muß also die Frage, ob isolierte Sklerose der Splanchnicusgefäße die Quelle von Hypertensionen bilden kann, auch heute noch offen gelassen werden. Unserer Ansicht und Erfahrung nach hat diese Anschauung jedoch wenig Wahrscheinlichkeit.

Viel größere Bedeutung als diesen anatomischen Veränderungen der Splanchnicusgefäße wurde von vielen Klinikern der funktionellen Verengerung dieses Gefäßgebietes als tonisierendem Faktor beigemessen. So meinte Romberg: „Das Splanchnicusgebiet beherrscht maßgebend den allgemeinen Druck. Dieser Satz hat uneingeschränkte Gültigkeit.“ Diese Auffassung wird von einer großen Anzahl von Klinikern geteilt (Kolb, Groedel, Pal, Moritz, Horner, Raff u. a.). Die Grundlagen für eine derartige Anschauung halten jedoch einer strengeren Kritik nicht stand. So hatte E. Weber bei Anstieg des Blutdrucks infolge intendierter Bewegungen pletysmographisch Zunahme des Armvolumens gefunden und aus der mit dem Darmpletysmographen erhobenen Volumänderung des Rectums eine Kontraktion der Darmgefäße erschlossen. Weitere Untersuchungen werden aber zu zeigen haben, inwieweit ein solcher Schluß aus dem Volumen eines kleinen Darmabschnittes auf den Kontraktionszustand der Splanchnicusgefäße zulässig ist. Hat doch Hörmann gezeigt, daß intraintestinaler und intraabdomineller Druck keineswegs miteinander parallel gehen und daß in verschiedenen Teilen des Abdomens und des Darmes zur selben Zeit ein ganz verschiedener Druck herrschen kann! Weber und O. Müller haben auch versucht, durch eigenartige Körperwägungen (Partialwägung) beim Menschen den Antagonismus zwischen Splanchnicus- und Hautgefäßen zu erweisen, die Versuchsergebnisse sind jedoch durchaus nicht überzeugend. Ebensowenig scheint uns der Umstand, daß bei Enteroptose Beschwerung des Abdomens mit Gewichten einen Anstieg des Blutdrucks hervorruft, eindeutig für einen derartigen Antagonismus zu sprechen, wie dies von Oliver und Schulz angenommen wird. Gegen die allein ausschlaggebende Bedeutung des Splanchnicusgebietes für die Genese von Blutdrucksteigerungen ist der von Schüller, Lehmann, Schüle, Strasburger u. a. beobachtete Anstieg des Blutdrucks nach kalten Bädern zu verwerten; denn bei dieser Blutdrucksteigerung verengern sich bekanntlich die Hautgefäße, das Splanchnicusgebiet müßte sich daher, wenn der oben erwähnte Antagonismus zu Recht besteht, erweitern, trotzdem aber steigt der Blutdruck an. Tschlenoff und O. Müller glauben diese Erscheinung dadurch erklären zu können, daß die Erweiterung der Splanchnicusgefäße nicht genügend stark sei, um die Drucksteigerung auszugleichen, doch erscheint diese Deutungsweise etwas gezwungen.

Nach diesen Ausführungen ist die besondere Bedeutung der Splanchnicusgefäße für die Regulierung des Blutdrucks beim Menschen nicht mit derselben Sicherheit festgestellt wie beim Tier; denn die diesbezüglichen Anschauungen stützen sich fast ausschließlich auf den Analogieschluß vom Tier auf den Menschen. Die Blutdruckregulation des Menschen darf aber nicht ohne weiteres als identisch mit der beim Tier vorhandenen angenommen werden[1]). Bestehen doch auch

---

[1]) F. Müller sieht neuestens (Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 1) eine Stütze für die Bedeutung des Splanchnicusgebietes in der Tatsache, daß der Blutdruck bei hypertonischen Patienten abnimmt, wenn interkurrente Diarrhöen auftreten. Für diese Erscheinung wären aber auch andere Deutungen möglich.

unter den einzelnen Tierarten große Verschiedenheiten, wie aus den Mitteilungen von Gottlieb und O. Müller entnommen werden kann, welche dartun, daß die Bedeutung des Splanchnicusgebietes bei verschiedenen Tierarten zum Teil von der Länge des Darmkanals und damit von der Ernährungsweise des Versuchstieres abhängt. Die genannten Autoren sowie Krehl betonen ferner, daß die nackte Haut des Menschen einerseits, andererseits das Fell der gewöhnlichen Versuchssäugetiere zu einer völlig verschiedenen Entwicklung der Hautgefäße führen könne. Krehl meint daher, daß neben einer Kontraktion der Splanchnicusgefäße beim Menschen auch eine Verengerung der „stark entwickelten Hautgefäße" als Ursache von Hypertension in Betracht komme. Hier scheint uns der Kernpunkt dieser Frage zu liegen; denn die Hautgefäße des Menschen haben schon physiologischerweise eine von der Funktion der tierischen Hautgefäße außerordentlich verschiedene Tätigkeit zu entfalten, so daß ein Analogieschluß vom Tierexperiment auf die klinischen Beobachtungen gerade in der Frage der Blutdruckregulation nur mit großer Vorsicht geschehen darf. In diesem Sinne sprechen auch die kürzlich veröffentlichten Befunde von Malcolm. Dieser Autor sah bei Kollaps im Verlaufe von chirurgischen Operationen nicht die nach dem Goltzschen Klopfversuch beim Schock erwartete Erweiterung der Abdominalgefäße, sondern er traf im Gegenteil die Bauchgefäße blutleer an. Diese Anämie war hervorgerufen durch hochgradige Kontraktion der Darmgefäße. Wenn die Schlüsse, welche Malcolm aus diesen Befunden zieht, auch nicht zu unterschreiben sind, so sind seine Beobachtungen jedenfalls etwas sehr Auffälliges.

Die Frage, ob isolierte Kontraktion der Splanchnicusgefäße beim Menschen zu Blutdrucksteigerung führen kann, läßt sich daher auch heute noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Sicher ist, daß bei der Mehrzahl, wenn nicht bei allen Hypertensionen, welche überhaupt durch Gefäßkontraktion zustande kommen, sämtliche Arterien an der Verengerung beteiligt sind. Aus der älteren Literatur, soweit sie uns zugänglich war, ist zu entnehmen, daß zuerst Riegel und Hallopeau eine Erhöhung des Blutdrucks beim Menschen auf allgemeine Gefäßkontraktion zurückgeführt haben, und zwar die Blutdrucksteigerung bei akuter Nephritis. Später hat Federn den Satz aufgestellt, daß jede Blutdrucksteigerung durch reflektorische allgemeine Gefäßkontraktion zustande komme. Der Reflex wird nach Federn fast ausschließlich durch eine Darmstörung („partielle Darmatonie") ausgelöst. Bier bezog seine „kompensatorische" Blutdrucksteigerung bei Nephritis gleichfalls auf allgemeine Gefäßkontraktion und sprach zum ersten Male die Ansicht aus, daß es vor allem die Verengerung der kleinen Gefäße sei, welche die Hypertension bedinge.

Nur wenige Autoren waren der Anschauung, daß Verengerung der Capillaren für die Genese von Hypertensionen von Bedeutung sei. Dickinson hatte schon im Jahre 1876 angenommen, daß die von Gull und Sutton beschriebenen Gefäßveränderungen bei Schrumpfniere auf Blutdrucksteigerung zurückzuführen seien, deren Ursache in Verengerung der Capillaren zu suchen sei. In der späteren Literatur des Hochdrucks wurde auf die Capillaren keinerlei Rücksicht genommen, nur Horner meinte, daß bei der Regulierung des Blutdrucks auch die Capillaren von Bedeutung seien. In jüngster Zeit hat Volhard aus Beobachtungen an Hautcapillaren nach der Methode von

Lombard-Weiß den Schluß gezogen, daß bei Nephritis die Capillaren verengt seien. Munk und Plesch sehen in der Nephritis überhaupt eine allgemeine „Capillaritis", ohne allerdings die Beziehung dieser Capillarveränderung zur Blutdrucksteigerung ausdrücklich hervorzuheben[1]). Weiß hat übrigens mit der oben erwähnten, von ihm angegebenen Methodik bei akuter Nephritis und genuiner Schrumpfniere eher eine Erweiterung der Capillaren angetroffen. Dale und Richards messen dem Tonus der Capillaren große Bedeutung für die Höhe des Blutdrucks zu. Daß die Capillaren bei hypertonischen Zuständen verengt sein können, beweisen die Befunde von Erhöhung des Capillardrucks bei Nephritis (Rothermund, Romberg, Kylin); Secher beobachtete die gleiche Erscheinung auch bei anderen Formen von Hochdruck und meint, daß der Capillardruck für gewöhnlich dem arteriellen Druck parallel gehe. Wir haben schon früher darauf aufmerksam gemacht, daß es unwahrscheinlich ist, daß sich eine Gefäßkontraktion auf Gefäße bestimmten Kalibers beschränkt. Es kann daher angenommen werden, daß die Capillaren bei allen funktionellen Hypertensionen im Sinne von Verengerung mitbeteiligt sind. Maßgebend für die Erhöhung des arteriellen Drucks durch allgemeine Gefäßkontraktion ist aber die Verengerung der präcapillaren Gefäße, der Arteriolen; darüber herrscht bei allen neueren Autoren vollständige Übereinstimmung.

Lassen wir noch einmal sämtliche Möglichkeiten, welche den Blutdruck der theoretischen Überlegung nach in die Höhe treiben können, an uns vorüberziehen! Primäre Verstärkung der Herzarbeit, sowohl durch Pulsbeschleunigung als auch durch Vergrößerung des Schlagvolumens und durch verstärkte Herzkontraktionen, glaubten wir trotz der neueren Darlegungen Geigels als tonisierende Faktoren ablehnen zu müssen. Dagegen ist sekundäre Beteiligung des Herzens für einen Anstieg des Blutdrucks unbedingt notwendig; denn der Blutdruck kann niemals ansteigen, ohne daß das Herz vermehrte Arbeit leistet. Diese Vermehrung der Herzleistung ist aber nach der übereinstimmenden Anschauung der übergroßen Mehrzahl der neueren Autoren immer erst eine Antwort auf den vermehrten Widerstand in der Gefäßbahn. Für bestimmte Fälle ist es möglich, daß ein Reiz, welcher die peripheren Gefäße zur Kontraktion bringt, gleichzeitig auch das Herz zu erhöhter Leistung anspornt (wie es z. B. für das Adrenalin als erwiesen gelten kann [Gottlieb, Drouven]). Doch ist in allen diesen Fällen das Maßgebende die Erhöhung der peripheren Widerstände. Diese Widerstandsvermehrung ist ausschließlich oder fast ausschließlich in Verengerung sämtlicher Körperarterien durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur zu suchen, wobei den kleinen Gefäßen für die Erhöhung des Blutdrucks die Hauptrolle zufällt. Daneben kommt für manche Fälle eine anatomische Verengerung der Arteriolen (Arteriolosklerose) in Frage, doch nur bei so stark ausgebreiteten Gefäßveränderungen, daß eine Regulation des Blutdrucks durch die Vasomotoren nicht möglich ist. Ein Anstieg des Blutdrucks durch isolierte Kontraktion der Splanchnicusgefäße ist möglich, beim Menschen aber bis jetzt nicht einwandfrei nachgewiesen. Von sonstigen Faktoren, welche den Blutdruck beeinflussen könnten, kommen Viscositätsvermehrung des Blutes und Druck auf die Gefäße von außen (vgl.

[1]) In neuester Zeit meint Munk (Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 22. Bd. S. 1. 1922), daß bei akuter Glomerulonephritis eine Alteration (Quellung) der Capillarwände die primäre Ursache für die Hypertension sei.

S. 285 u. 289) nicht in Betracht. Vermehrung der Blutmenge kann hingegen einen Hilfsfaktor bei der Entstehung von Hypertensionen darstellen, wenn der Regulationsmechanismus der Vasomotoren derart gestört ist, daß die Höhe des Blutdrucks nicht durch Gefäßerweiterung ausgeglichen werden kann.

Wir kommen also zu dem Schlusse, daß jede Blutdrucksteigerung letzten Endes durch eine Störung in der Regulationstätigkeit der Gefäßmuskulatur, durch eine „Unordnung im Spiel der Vasomotoren" (Moritz) bedingt ist. Denn eine solche besteht bei allen Hypertensionen durch allgemeine Vasokonstriktion, ferner bei jenen Fällen, bei welchen Vermehrung der Blutmenge als Hilfsfaktor eine Rolle spielt. Sie wird endlich bei Blutdrucksteigerung infolge ausgebreiteter anatomischer Veränderungen der Arteriolen von Bedeutung sein, da hier eben diese Gefäßveränderungen es sind, welche die Regulationstätigkeit der Vasomotoren verhindern.

Derartige Regulationsstörungen brauchen nicht immer in Verengerungen der peripheren Gefäße zu bestehen. Auch mangelhafte oder fehlende Erweitbarkeit der Arterien kann zu Blutdrucksteigerung führen, wenn irgendein anderes Hilfsmoment hinzutritt. Hierher gehört die von Hasebroek und O. Rosenbach vertretene Theorie. Diese Autoren nehmen an, daß die Arterien eine aktive Systole und Diastole haben und daß bei Arteriosklerose mit der Starre der Gefäße die periphere Ansaugung abnehme; hierdurch werde der Widerstand in der Peripherie erhöht und der Blutdruck müsse „kompensatorisch" ansteigen. Hasebroeks Theorie wurde von einzelnen anerkannt (Geigel, F. Franke), von den meisten Forschern jedoch entweder vollständig abgelehnt (O. Heß, Fleisch) oder als noch unbewiesen bezeichnet (Plehn, Rosin). Fahr nennt diese Anschauung eine Arbeitshypothese, für welche noch keine zwingenden Beweise vorliegen. Diese Tatsache geht auch daraus hervor, daß Rehfisch manche Hypertensionen auf einem Wege erklären will, welcher das gerade Gegenteil des von Hasebroek eingeschlagenen darstellt. Rehfisch meint, daß manche Hypertensionen, welche ohne Herzhypertrophie verlaufen, nicht durch Mehrarbeit des Herzens bedingt seien, sondern durch Mehrleistung der an der Fortbewegung des Blutes aktiv mitbeteiligten Arterien, deren Wand infolge dieser Mehrarbeit hypertrophiere. Während also Hasebroek die Quelle für die Blutdrucksteigerung in der Abnahme der aktiven Arterienarbeit sieht, macht Rehfisch dafür Zunahme der Gefäßleistung verantwortlich. In diese Divergenz der Anschauungen scheinen auch die kürzlich veröffentlichten Befunde von Mac Dowall keine Klärung zu bringen, welcher glaubte, im Tierexperiment rhythmische Kontraktion der Arteria pulmonalis beobachtet zu haben.

Ohne in die vielumstrittene Frage des „peripheren oder Gefäßherzens" entscheidend eingreifen zu wollen, möchten wir uns dahin äußern, daß zweifellos der Zustand der Gefäßwand eine enorme Bedeutung für den Blutdruck und demgemäß auch für die Blutströmung hat. Der größte Teil unserer bisherigen Ausführungen hat ja diese Auffassung zu stützen versucht. Eine andere Frage ist es aber, ob die Unterstützung des Kreislaufs durch die peripheren Gefäße vermittels aktiver Systole und Diastole erfolgt. Diese Anschauung ist noch völlig hypothetisch und keineswegs wahrscheinlich, so daß der Ausdruck „peripheres oder Gefäßherz" nur im übertragenen Sinne Berechtigung hat. Rosin hat dieselbe Meinung ausgesprochen.

Bittorf hat darauf aufmerksam gemacht, daß Starre der Arteriolen auch dadurch zu Blutdrucksteigerung führen könne, daß die sklerotischen Gefäßveränderungen die regulatorische Erweiterung durch die Vasomotoren beeinträchtigen. Tendeloo setzt sich gleichfalls dafür ein, daß Verminderung der Elastizität in den Arteriolen ein wichtiger blutdrucksteigernder Faktor sei. Wir haben oben erwähnt, daß Starre der Arteriolen ohne gleichzeitige Verkleinerung des Lumens praktisch kaum vorkommen dürfte. Immerhin muß diese Möglichkeit zugegeben werden. Derartige Regulationsstörungen werden aber nur dann zu Hypertension führen können, wenn noch andere tonisierende Hilfsfaktoren hinzutreten (Vergrößerung des Schlagvolumens, Plethora usw.). Bei dem meist kurzdauernden Bestehen dieser Hilfsfaktoren werden daher vor allem vorübergehende Drucksteigerungen durch einen solchen Mechanismus ausgelöst werden. Möglicherweise gehören manche passagere Hypertensionen bei Arteriosklerose hierher, wie sie von Hensen, Horner u. a. beschrieben worden sind. Bei dauernder Plethora oder dauernd erhöhtem Schlagvolumen, z. B. bei Aorteninsuffizienz, könnte aber Starre der Arteriolen auch dauernde Blutdrucksteigerung bewirken.

Sklerose der Gefäßwand ist noch in anderer Weise als Quelle von Hypertension verantwortlich gemacht worden. Aus vielerlei experimentellen Untersuchungen (Sewall und Steiner, Bayliss, Köster und Tschermak, Hirsch und Stadler) wissen wir, daß beim Tier die Regulation des Blutdrucks hauptsächlich durch einen bestimmten Nerven erfolgt, welcher im Anfangsteil der Aorta entspringt (Nervus depressor). Gestützt auf Befunde von Oguro, welcher bei Sklerose der Aorta häufig Veränderungen in den Gefäßnerven antraf, hat nun Bittorf die Ansicht ausgesprochen, daß bei Aortensklerose die Endigungen des Nervus depressor geschädigt würden und daß auf diesem Wege eine Erhöhung des Blutdrucks zustande komme. Bittorfs Anschauung wurde für manche Fälle von Aortensklerose mehrfach anerkannt (Jaquet, Moritz, Pawinski). Gegen diese Auffassung ist nur einzuwenden, daß das Bestehen eines isolierten Nervus depressor beim Menschen nicht bewiesen ist und daß auch beim Tier nach vollständiger Depressor-Durchschneidung der Blutdruck nur vorübergehend ansteigt (Hirsch und Stadler, Bruns und Genner). Ferner wird ein derartiger Mechanismus ebenso wie der im letzten Absatz erwähnte den Blutdruck nur beim Hinzutreten eines anderen tonisierenden Hilfsfaktors in die Höhe treiben können. Immerhin ist es wahrscheinlich, daß eine solche Genese vor allem für manche passagere Hypertensionen in Betracht kommt. Wir kommen darauf noch zurück.

In einem früheren Abschnitt wurde auseinandergesetzt, daß nach der übereinstimmenden Ansicht der meisten Autoren allgemeine Vasokonstriktion die Hauptursache für die Erhöhung des arteriellen Druckes ist. Eine große Anzahl von Publikationen beschäftigt sich nun weiterhin mit der näheren Determination dieser Erscheinung, nämlich mit der Frage nach der Ursache dieser allgemeinen Gefäßkontraktion.

Von vielen Seiten wird hervorgehoben, daß ein Teil der klinisch zu beobachtenden Hypertensionen auf rein nervösem Wege, durch direkte („psychische") Reizung des Vasomotorenzentrums zustande kommt; Hensen und Geisböck nehmen einen solchen Mechanismus für die vorübergehenden Drucksteigerungen bei Nervösen an. Die später von einer Reihe von Autoren (Sommerfeld,

A. Israel, Zabel, Raff, Großmann u. a.) bestätigte Labilität des Blutdrucks bei nervösen Individuen wird von manchen (Solis-Cohen, H. Herz) als „vasomotorische Ataxie“ bezeichnet und findet sich nach Pletnew besonders bei Gefäßneurosen. Von anderen Forschern wurde diese Erscheinung vornehmlich bei Unfallsneurosen angetroffen (H. Strauß, Bing, Horn). Pal hat einen Teil der Drucksteigerung bei manchen der von ihm als Gefäßkrisen bezeichneten hypertonischen Zustände auf die intrakranielle Spannung zurückgeführt, in derselben Weise erklärt dieser Autor gleichwie späterhin Gibson und Horner die Überhöhung der schon bestehenden Hypertension nach einem apoplektischen Insult. Auch die von Segerath erhobenen Befunde von Blutdrucksteigerung bei Hirnverletzten dürften kaum anders zu deuten sein. Der nach körperlicher Arbeit auftretende Anstieg des Blutdrucks wird von O. Moritz als cerebrogen bezeichnet. Eine ähnliche Annahme wird von vielen Seiten für die passageren Hypertensionen der Arteriosklerotiker gemacht, welche von Hensen, Geisböck, Horner, Pawinski und Hueck auf vasomotorische Störungen nervöser Art bezogen werden.

Nicht nur für vorübergehende Drucksteigerungen, sondern auch für gewisse dauernde Hypertensionen wird direkte zentrale Vasomotorenreizung als ursächlich angenommen. Schon Rokitansky hatte die „idiopathische Herzhypertrophie“, einen Zustand, welcher sich zum Teile mit dem deckt, was heute als „essentielle Hypertonie“ bezeichnet wird, für eine Innervationsstörung erklärt. Später hat A. Israel die Ansicht ausgesprochen, daß die Blutdrucksteigerung bei einem Teil der Fälle dauernden, nicht renalen Hochdrucks primär-neurogener Genese sei, und v. Monakow, Clough, Krehl und Goldscheider beziehen neuerdings dieses viel umstrittene Krankheitsbild auf eine erhöhte Reizbarkeit des Vasomotorenzentrums. H. Strauß, Pal, Rosin und Külbs machen diesen Mechanismus nur für einen Teil der Fälle von essentieller Hypertonie verantwortlich, Dubois, Walthart und Pelnař speziell für den klimakterischen Hochdruck. Die Annahme, daß die Blutdrucksteigerung nicht in allen Fällen von essentieller Hypertonie einheitlicher Genese ist, haben wir in früheren Arbeiten zu stützen versucht. Gleich den obengenannten Autoren haben wir auf Grund unserer Befunde für einen Teil dieser Fälle, welche wir als „bulbäre“ Form der essentiellen Hypertonie bezeichnet haben, einen primären Reizzustand des Vasomotorenzentrums angenommen[1]). Munk meint, daß ein derartiger Mechanismus besonders im Beginn der Erkrankung eine Rolle spiele, und spricht von einem neurasthenischen Stadium der essentiellen Hypertonie, eine Anschauung, welche von Mosler geteilt, von Saaler hingegen abgelehnt wird. Für den weiteren Verlauf dieses Zustandes macht Munk in manchen Fällen Sklerose der Hirnarterien als tonisierenden Faktor verantwortlich, er bezeichnet dieses Stadium als „hypertonische Hirnsklerose“. Schon früher hatten Riebold und Lippmann Arteriosklerose der basalen Hirngefäße als Quelle von Hypertension angesehen. Sie meinten, daß diese Gefäßveränderungen besonders dann zu Blutdrucksteigerung führen, wenn sie in der Nähe des Vasomotorenzentrums sitzen. Ceelen hat derartige Veränderungen in der Medulla oblongata

[1]) Pfalz (Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 49) sah nach Starkstromanfällen Blutdrucksteigerung auftreten, welche er auf Reizung der bulbären Gefäßzentren bezieht.

bei Schrumpfnieren angetroffen, sie aber in etwas anderer Weise gedeutet[1]). Zur Erklärung des Hochdrucks bei Nephritis wurde primäre Reizung des Vasomotorenzentrums nicht oft herangezogen. Gilewski hatte im Jahre 1869 die Herzhypertrophie bei Morbus Brightii als Folge einer eigenartigen exzitomotorischen Neurose hingestellt. Laycock faßte die Veränderungen am Kreislaufapparat und die Nierenveränderungen bei chronischer Nephritis als koordinierte Folgen von krankhaften Zuständen in den trophischen Nervenzentren, als spezifische Trophoneurosen auf, eine Anschauung, welche der Theorie von Buhl nicht ferne steht (vgl. S. 282); auch Senator hat eine derartige Annahme zeitweise nicht abgelehnt. In ähnlicher Weise sahen da Costa und Longstreth die Ursache für Nierenaffektion und Herzhypertrophie bei Morbus Brightii in einer degenerativen Atrophie der sympathischen Ganglien, insbesondere des Ganglion solare und renale. In neuerer Zeit haben Moog und Schürer den Krampfzustand in den Nierengefäßen und die zu Blutdrucksteigerung führende allgemeine Gefäßkontraktion bei der Kriegsnephritis auf primär erhöhte Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums bezogen. Wenn wir eine derartige Annahme auch gleich der Mehrzahl der Autoren ablehnen zu müssen glauben, so hat die neurogene Theorie der essentiellen Hypertonie für einen Teil der Fälle sicher volle Berechtigung. Auf diesen Umstand wird im speziellen Teil noch näher einzugehen sein.

Neben einer primären Reizung des Vasomotorenzentrums wird von vielen Autoren noch eine andere auf rein nervösem Wege entstehende Gefäßkontraktion als Quelle von Blutdrucksteigerung in Betracht gezogen. Es wird hervorgehoben, daß zentrale Vasomotorenreizung auch durch Vermittelung von Gefäßreflexen zustande kommen könne. Eine solche reflektorische Genese wird vor allem wieder für eine Reihe vorübergehender Hypertensionen angenommen. So haben die Physiologen seit Magendie und Bezold den Anstieg des Blutdrucks nach sensibler Hautreizung, insbesondere nach Schmerzreizen, auf reflektorische Gefäßkontraktion bezogen (Heidenhain und Grützner, Tigerstedt u. a.). H. Curschmann wies nach, daß diese Drucksteigerungen beim Menschen besonders bei Schmerzen im Abdomen auftreten. Pal faßt für eine Reihe schmerzhafter Zustände, welche mit Anstieg des Blutdrucks einhergehen (Gefäßkrisen), gleichfalls einen reflektorischen Mechanismus ins Auge und E. Münzer deutet in ähnlicher Weise passagere Hypertensionen, welche er bei Nierenkolik, Ischias und Hyperacidität beobachtet hat.

Auch dauernde Hypertension wurde manchmal auf reflektorische Vorgänge bezogen. Vor allem war es Federn, der jede Blutdrucksteigerung auf reflektorische Gefäßkontraktion zurückführte, und zwar faßte er, wie oben erwähnt, als Quelle dieser reflektorischen Drucksteigerung vornehmlich Darmstörungen auf. Eine Reihe von Autoren bezieht die nephritische Blutdrucksteigerung auf einen Reflex, welcher von der erkrankten Niere ausgehe. Schon Hallopeau hatte diese Ansicht für die Hypertension bei akuter Nephritis geäußert; später haben Loeb, Osthoff, M. B. Schmidt, Fahr und in neuester Zeit Tendeloo die gleiche Anschauung in Betracht gezogen. Mac Gillavry sieht eine Stütze

[1]) In neuester Zeit beschreibt Fahr (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 239. Bd., S. 41. 1922) gleichfalls einige Fälle, bei welchen er die Hypertension auf cerebrale Gefäßveränderungen zurückführt.

für diese Annahme in der Tatsache, daß er am Tier bei Reizung eines dorsal von der Niere gelegenen Nerven einen Anstieg des Blutdrucks beobachtete. Derartige Versuche sind jedoch nicht hoch zu bewerten, da es außer den Depressor keinen Nerven gibt, bei dessen Reizung der Blutdruck nicht anstiege (Tigerstedt). Neben der Niere finden wir noch die Harnblase als Ausgangspunkt dauernder reflektorischer Blutdrucksteigerung erwähnt. Full bezieht nämlich die von ihm bei Prostatikern beobachtete Erhöhung des Blutdrucks auf einen Reflex, da er den Druck sofort nach Entleerung der Blase absinken und bei Füllung der Blase neuerlich ansteigen sah.

Nicht ferne von der eben geschilderten reflektorischen Theorie für die nephritische Hypertension steht die von Volhard vertretene Auffassung. Im Anschluß an die Annahme Osthoffs, daß Entzündung der Nierengefäße reflektorisch zu Splanchnicusreizung führe, meint Volhard, daß bei den Nephritiden der seiner Anschauung nach bestehende Krampf der präglomerulären Arterien, bei den Nierensklerosen hingegen die elastisch-hyperplastische Intimaverdickung derselben Gefäße auf reflektorischem Wege eine Reizung des Nervus splanchnicus bewirke. Diese Splanchnicusreizung bedinge eine vermehrte Adrenalinausschwemmung, wodurch die Blutdrucksteigerung ihre Erklärung finde. Frey bringt jüngst gleichfalls ein chemisches Moment in seine Theorie der „Reflexhypertonie". Er stützt sich hierbei auf Tierversuche, welche er in Gemeinschaft mit Hagemann ausgeführt hat. Diese Versuche zeigten, daß chemische Substanzen (Urea, Ammonium carbonicum, Milchsäure) einen Anstieg des Blutdrucks hervorrufen, wenn sie in eine Extremitätenarterie injiziert werden, welche durch Abbinden vom übrigen Kreislauf getrennt ist. Der Druckanstieg bleibt aber aus, wenn die Nerven der betreffenden Extremität durchschnitten sind. Diese Drucksteigerung wird von Frey als Reflexhypertonie gedeutet und der Anschauung Ausdruck gegeben, daß der Hochdruck bei Nephritis und bei essentieller Hypertonie (welcher Zustand von Frey „periphere Sklerose" genannt wird) auf demselben Mechanismus beruhe. Als auslösende Stoffe kämen bei den Nephritiden N-haltige Stoffe (Harnstoff usw.), bei den „peripheren Sklerosen" saure Stoffwechselprodukte in Betracht.

In die eben erwähnten Theorien von Volhard und Frey finden wir chemische Momente als Hilfsfaktoren eingefügt; die beiden Autoren legen aber das Hauptgewicht auf die reflektorische Komponente als Quelle des Hochdrucks. Demgegenüber gibt es eine große Zahl von Arbeiten, welche für die Mehrzahl der dauernden pathologischen Hypertensionen die allgemeine Gefäßkontraktion auf rein chemischem Wege durch Vermittelung pressorischer Substanzen entstehen lassen, ohne reflektorische Momente in Betracht zu ziehen. Die älteste diesbezügliche Anschauung ist diejenige, welche bei Dyspnoe Reizung des Vasomotorenzentrums infolge Kohlensäureüberladung des Blutes annimmt. Die zentrale Vasomotorenreizung rufe allgemeine Gefäßkontraktion und dadurch Blutdrucksteigerung hervor. Traube war der erste, welcher diese Ansicht ausgesprochen und in Tierversuchen erwiesen hat. Eine große Reihe von Forschern hat sich später Traubes Anschauung angeschlossen (S. Mayer, Klug, Gerhardt, Gottlieb und Magnus, Thacher, Leroy). Viele Experimentatoren haben aber hervorgehoben, daß die Kohlensäure nicht durch Reizung des Zentrums, sondern durch Erregung der peripheren Endapparate zu Blutdrucksteigerung führt (Kowalewsky und Adamük, Kabierske,

Fleisch). Luchsinger und Höber machen sowohl einen zentralen als auch einen peripheren Weg verantwortlich. Am Menschen haben zuerst Langerhans und Hensen nachgewiesen, daß der Blutdruck bei dyspnoischen Zuständen ansteige; Hensen hat diese Blutdrucksteigerung auf eine Reizung des Vasomotorenzentrums durch das dyspnoische Blut bezogen. Sahli hat dem gleichen Mechanismus für den von ihm als „Hochdruckstauung" bezeichneten Zustand verantwortlich gemacht. Sahlis Auffassung wurde von den meisten späteren Autoren entweder vollständig bestätigt (Fellner, Klemperer, Romberg), oder wenigstens teilweise anerkannt (Lang und Mansuetowa, Moritz). Es sind aber auch einige gegenteilige Stimmen laut geworden, über welche später berichtet werden soll.

Neben der Kohlensäure werden noch eine Reihe anderer Produkte des normalen Stoffwechsels als vasokonstriktorische, den Blutdruck steigernde Substanzen bezeichnet. Bei allen diesen Stoffen ist es immer Voraussetzung, daß sie in abnorm großer Menge im Blute vorhanden sind, und zwar wird wie für die Kohlensäure angenommen, daß ihre Ausscheidung behindert ist. Diese „Retentionshypertonie" wurde von vielen Seiten zur Erklärung der Blutdrucksteigerung bei Nephritis herangezogen, bei welcher besonders in gewissen Stadien zweifellos harnfähige Stoffe in abnormer Menge im Blute kreisen. Schon Riegel hatte die von ihm bei akuter Nephritis angenommene Hypertension in dieser Weise gedeutet, und Bier denkt für die Erklärung der „kompensatorischen" Drucksteigerung gleichfalls an Retention harnfähiger Stoffe. Kolb hat dieselbe Ansicht für die Hypertension bei Sublimatnephropathie ausgesprochen. Ähnlich ist die Auffassung von F. Müller, welcher meint, daß das blutdrucksteigernde Gift vielleicht mit dem Urämiegift identisch sei. Ascoli erklärte die nephritische Drucksteigerung sogar für das erste Symptom der urämischen Vergiftung. Päßler und Heinecke hatten gleich anderen Autoren experimentell nachgewiesen, daß starke Verkleinerung der Nierensubstanz Blutdrucksteigerung zur Folge habe, als deren Ursache sie Retention harnfähiger Stoffe annahmen. Gestützt auf diese experimentellen Befunde und auf die Tatsache, daß Anurie eine langsam ansteigende Hypertension nach sich zieht, sieht Päßler in seinem ausgezeichneten Vortrage nach Ablehnung aller anderen Theorien die nephritische Blutdrucksteigerung als eine „chemische", durch Zurückhaltung von Harnbestandteilen bedingte an. Außer Päßler führen Brasch und Volhard die Drucksteigerung bei Anurie auf dieselbe Ursache zurück. Von mancher Seite wurde diese Erscheinung jedoch in anderer Weise gedeutet (vgl. S. 292).

Fahr glaubte Retention harnfähiger Stoffe zwar nicht für jede nephritische Hypertension, aber doch für die Blutdrucksteigerung bei akuter Nephritis und bei Niereninsuffizienz beschuldigen zu müssen. Hingegen meinen Begun und Münzer, daß dieser Faktor nur bei gewissen passageren Druckanstiegen eine Rolle spiele.

Alle vorgenannten Autoren sprechen von Retention harnfähiger Stoffe im allgemeinen, ohne sich über die nähere Natur dieser Substanzen in bestimmter Weise zu äußern. Aus der Tatsache, daß es bei Nephritis nicht selten zu Retention von Kochsalz kommt, glaubte eine Anzahl vornehmlich französischer Autoren (Ambard und Beaujard, Laufer, Bergouignan und Fießinger, R. Bayer) den Schluß ziehen zu können, daß Kochsalzretention als Quelle der nephritischen Hypertension anzusehen sei. Bayer suchte diese Annahme

auch experimentell zu stützen. Er beobachtete nämlich nach Aufnahme kochsalzreicher Nahrung einen Anstieg des Blutdrucks, welcher nach NaCl-Entziehung wieder verschwand. Seine Versuche konnten aber in zahlreichen Nachprüfungen niemals bestätigt werden (Brodzki, Löwenstein, Horner), und wenn wir heute auch wissen, daß Kochsalzentziehung bei Hypertonikern manchmal ein Absinken des Blutdrucks zur Folge hat (Plesch, Allen), so denkt doch niemand mehr daran, dieses Zusammentreffen als ein kausales anzusehen.

Mehr Beachtung als das Kochsalz haben unter den retinierten Harnbestandteilen die Eiweißabbauprodukte als Quelle der nephritischen Hypertension gefunden. Besonderes Interesse haben die sog. Reststickstoffsubstanzen und unter diesen der Harnstoff erregt. Am Tier hatte Ustimowitsch nachgewiesen, daß nach Injektion von Urea der Blutdruck ansteigt, doch ist dieser Anstieg nach Ewald und Litten nur vorübergehend, es tritt bald Gewöhnung ein, daher sei eine Beziehung zur nephritischen Blutdrucksteigerung unwahrscheinlich. Am Menschen sahen Doll und Siebeck nach Ureazufuhr den Blutdruck ansteigen, Prior und Loeb beobachteten dieselbe Erscheinung nach reichlicher Eiweißzufuhr, dagegen fand Brodzki am Tier ein Absinken des Blutdrucks nach Fleischgenuß, was er auf den Kaliumgehalt des Fleisches bezog. Bradford sah nach experimenteller hochgradiger Reduktion des Nierengewebes neben Blutdrucksteigerung einen enormen Anstieg des Rest-N im Blute; Mosler bezieht die hohen Blutdruckwerte nach Exstirpation beider Nieren gleichfalls auf N-Retention. In neuerer Zeit hat Backman sehr eingehende Tierversuche über die Wirkung der Eiweißabbauprodukte auf den Blutdruck angestellt. Backman zeigte, daß die Injektion aller N-haltigen, eiweißfreien Stoffe, welche sich normalerweise im Blut vorfinden, einen Anstieg des Blutdrucks hervorruft; den stärksten Anstieg erhielt er mit einer Mischung aller dieser Stoffe, welche vornehmlich Harnstoff, Natrium hippuratum und Kreatin enthielt. Gestützt auf Backmans Versuche bezieht Volhard die Blutdrucksteigerung bei Nephritis im Stadium der Niereninsuffizienz auf die genannten Stoffe, da sie hier im Blute tatsächlich in vermehrter Menge angetroffen werden. Volhard meint aber, daß ebenso wie die Reflexhypertonie auch die Wirkung der retinierten N-haltigen Stoffe auf dem Umwege über Splanchnicusreizung und vermehrte Adrenalinsekretion erfolge, da Lesser und Link-Schuster in Versuchen am überlebenden Froschpräparat nach Trendelenburg keinen vasokonstriktorischen Effekt dieser Substanzen beobachten konnten. Während Volhard die Rest-N-Stoffe für die nephritische Blutdrucksteigerung nur im Stadium der Niereninsuffizienz verantwortlich macht, sehen Munk und Frey in diesen Substanzen die Quelle der Hypertension in allen Stadien der Nephritis, auch bei der akuten Nierenentzündung. Frey meint, daß diese Stoffe einen länger andauernden Reizzustand des Vasomotorenzentrums verursachen, so daß sich Blutdrucksteigerung auch dann finden könne, wenn der Rest-N-Gehalt des Blutes nicht mehr erhöht ist. Janowski hat einen ähnlichen Mechanismus ins Auge gefaßt, und Alder ist der Ansicht, daß bei akuter Nephritis besonders die Retention von Aminosäuren eine Rolle spiele.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren mehren sich in neuerer Zeit Angaben, welche sich gegen die Bedeutung der Eiweißabbauprodukte für die

nephritische Hypertension aussprechen (Full, Williams, Tendeloo). Krehl meint, daß es wohl die Retention von Harnbestandteilen sei, welche die Blutdrucksteigerung bei Nephritis bewirke, die maßgebenden Faktoren seien aber nicht die Rest-N-Stoffe, sondern andere Substanzen unbekannter Natur. Senator hatte sich schon im Jahre 1911 in diesem Sinne geäußert, er sprach von Stoffen mit großen Molekülen, deren Retention die Hypertension bedinge. Noch allgemeiner faßt sich Plehn; nach diesem Autor handelt es sich um Insuffizienz der Niere für vasotonisierende Stoffe. Plehn beschränkt sich gleich Moritz auf Vermutungen über die Natur dieser Substanzen. Wir werden im speziellen Teil darauf zurückkommen, ob die Annahme einer „Retentionshypertonie“ bei den Nierenerkrankungen berechtigt ist.

Bei anderen Zuständen, welche mit Hypertension einhergehen, wird gleichfalls nicht selten eine Häufung normaler Stoffwechselprodukte im Blute als Ursache der allgemeinen Vasokonstriktion in Betracht gezogen, hier wird aber nicht Retention, sondern vermehrte Bildung solcher Stoffe angenommen. Von einzelnen Autoren wird für manche Hypertensionen Übersäuerung des Blutes als ursächlicher Faktor herangezogen. So meint Frey, wie schon oben angeführt wurde, daß bei essentieller Hypertonie saure Stoffwechselprodukte (Milchsäure usw.) den drucksteigernden Gefäßreflex auslösen. Truneček läßt diejenigen Hypertensionen, welche er als „spastische“ bezeichnet, durch Gefäßkrämpfe infolge vermehrter Verbrennung von Kohlensäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure entstehen. Auch Yarbrough spricht von Acidämie als Ursache von Hochdruck, er glaubt, daß die Acidämie die Folge einer Vermehrung der Kohlenhydrate im Blute sei. Fleisch hat experimentell nachgewiesen, daß nicht nur Kohlensäure, sondern auch Salzsäure die Arterien zur Kontraktion bringt.

Nur spärlich findet sich in der Literatur die Anschauung vertreten, daß Vermehrung des Cholesterins im Blute eine Quelle von Blutdrucksteigerung sei (Janowski, R. Schmidt). Mausse glaubte in Tierversuchen nach wiederholter Cholesterininjektion einen Anstieg des Blutdrucks beobachtet zu haben. Hypercholesterinämie kann aber als tonisierender Faktor schon deshalb nicht in Frage kommen, weil es eine Reihe von Zuständen mit hochgradiger Vermehrung des Blutcholesterins gibt, bei welchen niemals hohe Blutdruckwerte anzutreffen sind (Icterus, Cholelithiasis, Xanthomatose usw.). Andererseits ist die Frage, ob jede Hypertension mit Hypercholesterinämie einhergeht, keineswegs entschieden. Es liegt zwar eine große Reihe von Publikationen vor, in welchen über das Vorhandensein dieser Blutveränderung bei hypertonischen Zuständen berichtet wurde. So fanden Chauffard, Laroche und Grigraut, Weltmann, Klinkert, Cantieri, H. B. Schmidt bei hypertonischer Nephritis häufig Hypercholesterinämie, doch beobachteten Port und Stepp diese Erscheinung vor allem bei den sog. Nephrosen, jenen Nierenaffektionen, welche für gewöhnlich ohne jede Blutdrucksteigerung verlaufen; bei akuter hypertonischer Nephritis wurde aber Hypercholesterinämie vermißt. Auch Sisto sah keine Beziehung zwischen Cholesteringehalt des Blutes und Höhe des Blutdrucks. Sogar bei Schrumpfnieren wurde nicht von allen Autoren Hypercholesterinämie angetroffen (H. B. Schmidt). Bei Arteriosklerose mit Hochdruck und bei essentieller Hypertonie fanden Cantieri, J. Bauer und Henes die genannte Blutveränderung, während Romberg

hier normale Cholesterinwerte antraf. Ausgedehnte eigene Untersuchungen über diesen Gegenstand, welche in Gemeinschaft mit Aiginger ausgeführt wurden und demnächst zur Veröffentlichung gelangen, zeigten gleichfalls keine einheitlichen Verhältnisse. Das Fehlen von Hypercholesterinämie bei einer Reihe von Patienten mit dauernder hochgradiger Hypertension spricht jedenfalls gegen einen ursächlichen Zusammenhang der beiden Symptome. Inwieweit das Vorhandensein von erhöhten Cholesterinwerten im Blute zur diagnostischen Trennung verschiedener Formen des Hochdrucks herangezogen werden kann, soll später erörtert werden.

Neben einer Vermehrung normaler Stoffwechselprodukte im Blute wurde auch Vorhandensein abnormer toxischer Substanzen zur Erklärung von Gefäßkrämpfen, welche Hypertension nach sich ziehen, herangezogen. Schon Huchard stellte die Blutdrucksteigerung bei Arteriosklerose als Folge von alimentärer Intoxikation hin, welche zu allgemeiner Gefäßkontraktion führe, und Teissier meinte, daß bei derartigen Individuen tonisierende Substanzen ins Blut ausgeschieden würden. E. Frank machte für die Blutdrucksteigerung bei essentieller Hypertonie eine Änderung des chemischen Milieus verantwortlich. Löhlein sieht die Ursache dieses Zustandes in toxischer Reizung des Vasomotorenzentrums, und wir haben in einer früheren Arbeit für einen Teil dieser Fälle die gleiche Ansicht ausgesprochen. Munk glaubt, daß pathologische kolloidale Spannungen innerhalb der Säfte und Gewebe den regelmäßigen Austausch und Abbau der Stoffwechselprodukte behindern und so die Hypertension bewirken.

Seitdem es bekannt geworden war, daß Extrakte mancher innersekretorischer Drüsen bei Injektion einen Anstieg des Blutdrucks hervorrufen, ist von vielen Seiten darauf hingewiesen worden, daß bei manchen hypertonischen Krankheitszuständen die Quelle des Hochdrucks in Störungen innersekretorischer Art gelegen sei. Im Jahre 1895 hatten Oliver und Schaefer gezeigt, daß Injektion von Nebennierenextrakt beim Tier außerordentlich starken pressorischen Effekt hat. Diese Angabe wurde bald von einer Reihe anderer Autoren bestätigt (Biedl, Velich, Szymonowicz, Gottlieb u. a.). Die Versuchsergebnisse der Physiologen legten es den Klinikern nahe nachzuforschen, inwieweit Hyperfunktion der Nebenniere in gewissen Fällen als Ursache für pathologische Hypertensionen in Betracht zu ziehen sei. Als erster hat v. Neusser aus zwei Beobachtungen, bei welchen Carcinom der Nebenniere mit dauernder Blutdrucksteigerung vereint angetroffen wurde, den hypothetischen Schluß gezogen, daß in diesen Fällen die Tumorzellen das spezifische tonisierende Produkt in vermehrter Menge sezernieren. Zehn Jahre vor v. Neusser hatte übrigens F. Fraenkel einen Fall beschrieben, welcher klinisch unter dem Bilde einer chronisch-hypertonischen Nephritis verlaufen war, bei welchem aber die Obduktion ein doppelseitiges Angiosarkom des Nebennierenmarks bei gesunden Nieren aufdeckte. Bei einem der Fälle v. Neussers konnte Biedl im Nebennierentumor eine Vermehrung der blutdrucksteigernden Substanz gegenüber der Norm feststellen, er betonte aber gleich Greer und Wells, Brooks und später Adrian, daß Extrakte von Hypernephromen keine tonisierende Wirkung haben. Damit stimmt auch die klinische Erfahrung überein, daß bei Hypernephrom in der Regel niedrige Blutdruckwerte anzutreffen sind. Es hat aber später noch eine Reihe von Autoren über Beobachtungen von auch

jahrelang bestehendem Hochdruck bei Nebennierentumoren berichtet (Orth, Bittorf, Wideroe, Volhard, Munk).

Bei chronischer Nephritis und bei Arteriosklerose wurde zuerst von einer Anzahl französischer Forscher Überfunktion der Nebenniere als Ursache der Hypertension angenommen. Vaquez, Ambard und Aubertin, Josué, Widal und Boidin, Gouget, Zanardini beschrieben bei diesen Zuständen Adenome oder adenomatöse Hyperplasie der Nebennierenrinde und schlossen aus diesen Befunden, daß die Blutdrucksteigerung Folge von Überfunktion der Nebennierenrinde sei. Diese Lehre von der „Hyperepinephrie" hat wenig Anklang gefunden, sie erregte sogar bei den Landsleuten der genannten Autoren vielfach Widerspruch (Ménétrier, Darré, L. Bernard, Chauffard und Laedenich), um so mehr als schon Oliver und Schaefer nachgewiesen hatten, daß sich die blutdrucksteigernde Substanz nicht in der Rinde, sondern im Mark der Nebenniere vorfinde und Takamine diesen Stoff aus dem Mark als „Adrenalin" rein darstellen konnte. Deshalb wurde in der Folge bei hypertonischen Zuständen nach Hypertrophie des Nebennierenmarks gesucht und Wiesel berichtete als erster über derartige Befunde bei chronischer Hochdrucknephritis. Wiesels Untersuchungsergebnisse wurden anfangs von mancher Seite bestätigt. Goldzieher und Molnar sahen die gleichen Veränderungen auch bei Arteriosklerose. V. Hecht fand bei Fehlen einer Nebenniere echte kompensatorische Hypertrophie der anderen und brachte diese in Beziehung zu der bei dem betreffenden Falle bestehenden Herzhypertrophie und Arteriosklerose. Die französischen Autoren (Vaquez und Aubertin, Aubertin und Clunet, Guillard, Baduel, Philpot) beeilten sich, ihre früheren Befunde von Hypertrophie der Nebennierenrinde zu widerrufen und jetzt Markhypertrophie als Ursache der Blutdrucksteigerung bei Nephritis und Arteriosklerose hinzustellen. Auch diese Auffassung konnte jedoch eingehenden Nachprüfungen nicht standhalten: Weder bei Arteriosklerose (Hornowski und Nowicki), noch bei Nephritis (Aschoff und Cohn, Bittorf, d'Alessandro) oder Schrumpfniere (Thomas) wurde regelmäßig Hyperplasie des Nebennierenmarks beobachtet, Parodi gab sogar an, daß er diese Veränderung vornehmlich bei hypotonischen Zuständen angetroffen habe. Goldzieher glaubte, bei Nephritis und Arteriosklerose auf chemischem Wege Vermehrung des Adrenalins in der Nebenniere nachgewiesen zu haben, doch konnte Comessatti diese Erscheinung keineswegs regelmäßig antreffen, Pearce erklärte sie für einen zufälligen Nebenbefund, und von Schmorl und Ingier wurde in einer ausführlichen Arbeit gezeigt, daß keinerlei Beziehung zwischen dem Grad der Herzhypertrophie und der Adrenalinmenge in der Nebenniere bestehen. Nach Marx ist der Adrenalingehalt der Nebenniere unabhängig von der Art der Erkrankung, an welcher das Individuum zugrunde gegangen ist.

Wiesels Hypothese, daß die Blutdrucksteigerung bei Nephritis auf Überfunktion des Nebennierenmarks beruhe, schien an Wahrscheinlichkeit zu gewinnen, als Schur und Wiesel nachwiesen, daß sich sowohl im Tierversuch nach Nephrektomie und Keilexcision der Niere als auch klinisch bei nierenkranken Individuen im Blutserum mit der Meltzer-Ehrmannschen Froschbulbusmethode die Anwesenheit von Adrenalin feststellen lasse. Diese Befunde, welche nur von Bittorf geleugnet, von einer großen Anzahl Autoren aber bestätigt wurden (Kaufmann und Mannaberg, Goldzieher und Molnar,

Reicher, Comessatti, Eichler, Makaroff, Miesowicz und Maciag, Salzer und Wilenko, Rautenberg), sind gleichwie die Tierversuche in dieser Richtung (Goldzieher und Molnar, Nowicki) sowie der Nachweis eines mydriatischen Stoffes im Harn Nierenkranker (Pal) heute ohne jeden Wert, seitdem wir wissen, daß die Ehrmannsche Reaktion für Adrenalin nicht charakteristisch ist (Literatur s. bei Biedl). Mit verläßlicheren biologischen Methoden durchgeführte Adrenalinbestimmungen im Blute hypertonischer Nephritiden ergaben keine einheitlichen Resultate. Schlayer fand bei Untersuchungen am überlebenden Arterienstreifen nach O. B. Meyer im Nephritikerserum weniger Adrenalin als im Serum normaler Individuen; Schlayer zieht aber aus seinen Befunden keine bindenden Schlüsse, da seiner Ansicht nach die Meyersche Methode am artfremden Blut nicht anwendbar ist. Mit der gleichen Methodik sah Kretschmer Adrenalinvermehrung im Serum akuter und chronischer Nephritiden, dagegen fand er bei der klassischen genuinen Schrumpfniere mit den höchsten Blutdruckwerten normale Zahlen. Janeway und Park sowie Kato und Watanabe konnten mit einer ähnlichen Versuchsanordnung im Plasma hypertonischer Patienten kein Adrenalin nachweisen. Fraenkel vermißte bei Anwendung einer anderen Methode (Nachweis von Tonussteigerung am überlebenden Kaninchenuterus) gleichfalls Adrenalinvermehrung bei Hochdrucknephritis. Die Froschdurchspülungsmethode nach Laewen-Trendelenburg verwendeten Bröking und Trendelenburg. Sie fanden bei arteriosklerotischer Hypertension normalen Adrenalingehalt, bei chronisch-hypertonischer Nephritis in der Mehrzahl der Fälle sogar Verminderung der Adrenalinkonzentration des Blutserums. Auch diese Versuche verloren an Bedeutung, als O'Connor zeigte, daß bei der Gerinnung Substanzen entstehen, welche die Anwesenheit von Adrenalin vortäuschen können. O'Connor forderte daher die Untersuchung in Blutplasma. Volhard konnte jedoch auch mit dieser Versuchsanordnung im Plasma hypertonischer Nephritiden niemals Adrenalin nachweisen. Kürzlich hat O. Heß aus der Tatsache, daß Adrenalininjektion in die Arterie fast keine Blutdrucksteigerung hervorruft, den Schluß gezogen, daß das Adrenalin im Capillargebiet abgebaut wird, und Trendelenburg hat aus demselben Grunde die Forderung aufgestellt, daß Untersuchungen auf Adrenalinämie im Arterienblut vorgenommen werden müssen. Hülse und O. Heß konnten jedoch mit dieser Methodik weder bei essentieller Hypertonie noch bei akuter oder chronischer Nephritis im Arterienplasma Adrenalin nachweisen. Auch Eppinger hat sich in diesem Sinne geäußert. Falta glaubt am überlebenden Katzendarm nach Hoskins Hemmung durch Arterienplasma von Patienten mit vasculärer Hypertonie gefunden zu haben. Er schließt aus diesen Befunden auf Hyperadrenalinämie.

Eine weitere Stütze schien die Annahme von Überfunktion der Nebenniere als Ursache für die nephritische Hypertension in der Angabe Neubauers zu finden, daß bei Hochdrucknephritis häufig Hyperglykämie anzutreffen ist, deren Höhe der Blutdrucksteigerung parallel gehe und welche Neubauer als Adrenalinhyperglykämie auffaßte. Seit Metzger und L. Pollak war es bekannt, daß die zuerst von Blum beobachtete Glykosurie nach Adrenalininjektion die Folge einer Hyperglykämie ist.

Gegen diese Anschauung ist in letzter Zeit Kutschera aufgetreten, welcher die Ansicht geäußert hat, daß die Ausschwemmung von Adrenalin nicht

notwendigerweise Blutdrucksteigerung und Hyperglykämie hervorrufen müsse. Kutschera hat histochemisch das Adrenalin vom Nebennierenmark durch die Rinde bis in die Kapselvenen verfolgt und an Injektionspräparaten gezeigt, daß die Kapselvenen in das Pfortadergebiet einmünden. Auf Grund dieser Befunde und unter Hinweis auf die von Maresch beschriebene starke Muskulatur der Nebennierenvenen meint Kutschera, daß dem Adrenalin zwei Wege zur Sekretion offen stehen, nämlich der Weg durch die Vena centralis in die Vena cava und durch die Kapselvenen in die Pfortader. Unter Berufung auf die Beobachtungen, daß der Abbau des Adrenalins einesteils im Capillargebiet (Michaud, O. Heß), andernteils in der Leber (Langlois, Bröking und Trendelenburg) erfolgt, nimmt Kutschera weiter an, daß bei dem ersten Wege vor allem die tonisierende Wirkung des Adrenalins zur Geltung kommen dürfte, während bei Adrenalinsekretion in das Pfortadergebiet besonders der zuckersteigernde Effekt eintritt. Mit dieser Auffassung stehen die Tierversuche von Barbour und Rapaport gut im Einklang, daß rectal injiziertes Adrenalin starke Blutdrucksteigerung, aber nur geringe Glykosurie bewirke, während bei Injektion ins Kolon der glykosurische Effekt die Wirkung auf die Gefäße bedeutend übertreffe. Eine solche Anschauung wäre geeignet, alle Hypothesen zu entkräften, welche sich auf Blutzuckersteigerung als Beweis für Hyperadrenalinämie stützen. Der Kliniker kommt aber vorläufig nicht darüber hinweg, daß am Menschen nach Adrenalininjektion Blutdrucksteigerung und Hyperglykämie auftritt. Weitere Untersuchungen werden zu entscheiden haben, inwieweit die Anschauungen Kutscheras zu Recht bestehen.

Neubauers oben erwähnte Befunde von Blutzuckersteigerung bei Hochdrucknephritis wurden von späteren Autoren nur zum Teile bestätigt. Es wurde zwar in vielen Arbeiten dargetan, daß bei Zuständen, welche mit Hypertension einhergehen, mit größerer oder geringerer Häufigkeit erhöhte Werte für den Blutzucker angetroffen werden können, nur wenige Forscher bringen aber gleich Neubauer die Hyperglykämie in Beziehung zur Blutdrucksteigerung, indem sie beide Symptome auf Steigerung der Adrenalinsekretion zurückführen (Hagelberg, Purjesz, Rusca, Hitzenberger und Richter-Quittner). In allen übrigen Publikationen wird die gelegentliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei hypertonischen Krankheitszuständen nicht mit dem Hochdruck in Zusammenhang gestellt, sondern auf komplizierende Stoffwechselstörungen bezogen. So wird die Hyperglykämie von Hollinger, Weiland, Stilling, Port, Thannhauser und Pfitzer, Landau, Ajello auf Apoplexie, Eklampsie oder Urämie zurückgeführt, da diese Forscher die genannte Blutveränderung bei hypertonischen Patienten nur dann antrafen, wenn eine der erwähnten Komplikationen bestand. Andere Arbeiten, in welchen auf diesen Umstand nicht geachtet wurde, berichten über häufiges (Hopkins, O'Hare, Grigaut, Brodin und Rouzaud), gelegentliches (Tachau, Hovens) oder seltenes (Kylin, Härle) Zusammentreffen von Hyperglykämie und Hochdruck bei Nephritis, Arteriosklerose und essentieller Hypertonie. Außer den genannten Komplikationen wird bei Nephritis noch Retention von Kochsalz (Borchardt und Bennigson) oder von Urea (Myers und Bailey, Myers und Killian), bei „essentieller Hypertonie“ noch Asphyxie (Rolly und Oppermann, Bing und Jacobsen) oder endokrine Störungen allgemeiner Art (E. Hirsch,

Williams und Humphreys) als Ursache der gelegentlichen Blutzuckersteigerung verantwortlich gemacht. In unkomplizierten Fällen von essentieller Hypertonie wurden normale Blutzuckerwerte angetroffen (E. Frank, Billigheimer). Wir konnten vor kurzem an der Hand einer größeren Untersuchungsreihe diese Tatsache bestätigen, wir beobachteten gleich der Mehrzahl der übrigen Autoren an Individuen mit Hochdrucknephritis nur bei Komplikation mit Apoplexie, Eklampsie oder Urämie erhöhte Blutzuckerwerte, welche durch die bei diesen Zuständen bestehenden toxischen Erscheinungen und cerebralen Störungen erklärt werden können, ohne daß die Blutzuckersteigerung als Adrenalinhyperglykämie aufgefaßt werden müßte. Bei „essentieller Hypertonie" war der Blutzuckerspiegel allerdings auch in vereinzelten unkomplizierten Fällen erhöht, wir glaubten diese Erscheinung aber in Übereinstimmung mit Fahr auf hochgradige Sklerose der Pankreasgefäße bei diesen Patienten beziehen zu müssen[1]). Gegen die vermehrte Adrenalinsekretion als allgemeine Ursache der Blutdrucksteigerung bei Nephritis und essentieller Hypertonie schien uns vor allem zu sprechen, daß in der übergroßen Mehrzahl der unkomplizierten Fälle mit oft enorm hohen Blutdruckwerten der Blutzuckerspiegel völlig normal war und daß nach Abklingen einer Komplikation, welche zu Hyperglykämie geführt hatte, der Blutzucker in kurzer Zeit wieder zur Norm zurückkehrte, ohne daß sich die Höhe des Blutdrucks geändert hätte. Endlich beobachteten wir gleich Billigheimer nach probatorischer Adrenalininjektion bei hypertonischen Patienten ein völlig verschiedenes Verhalten der Blutdruck- und Blutzuckerwerte unabhängig von der Art des Hochdrucks, was uns gleichfalls die Annahme einer Hyperadrenalinämie unwahrscheinlich machte. Nur bei der sog. Hochdruckstauung (Sahli) fanden wir nicht nur stets Hyperglykämie, sondern auch ein Parallelgehen der Werte für Blutdruck und Blutzucker; für diese Fälle haben wir daher Vermehrung der Adrenalinsekretion als Quelle der Blutdrucksteigerung für möglich hingestellt. Eine solche Annahme würde gut im Einklang stehen mit den Angaben von Szymonowicz und Czybulski, daß nach Nebennierenexstirpation Erstickung keinen Anstieg des Blutdrucks hervorrufe, welche Erscheinung von den Autoren dahin gedeutet wurde, daß die asphyktische Blutdrucksteigerung auf vermehrter Adrenalinausschwemmung beruhe. Diese Auffassung wurde von Durdufi geteilt und Cannon und Hoskins konnten, allerdings mit der unzulänglichen Ehrmannschen Methodik, bei Asphyxie im Serum Adrenalinvermehrung nachweisen. Den Versuchen von Szymonowicz und Czybulski fehlt nach Biedl allerdings Beweiskraft, weil nicht nur bei nebennierenlosen, sondern bei allen moribunden Tieren die Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems auf den dyspnoischen Reiz sehr gering ist. Ferner haben Gerhardt u. a. hervorgehoben, daß die Blutdrucksteigerung bei Asphyxie nicht durch Adrenalin bedingt sein könne, da die asphyktische Hypertension einen zentralen Angriffspunkt habe, während das Adrenalin bekanntermaßen peripher angreift. Demgegenüber wurde aber in neuerer Zeit dargetan, daß Kohlensäure (Fleisch) und dyspnoisches Blut (Höber) die Gefäße auch auf peripherem Wege zur Kontraktion bringen können; es hat sich weiter herausgestellt, daß bei den

[1]) E. Schwab (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 242. Bd. 1923) kommt auf Grund einer ausgedehnten klinisch-anatomischen Untersuchungsreihe zu demselben Ergebnis.

dyspnoischen Zuständen die Kohlensäurespannung des Blutes gar nicht erhöht sein muß (Eppinger und Schiller. Straub und Meyer). Infolge dieser Angaben ist die alte Auffassung von der Entstehung der Dyspnoe durch Reizung des Atemzentrums infolge Kohlensäureüberladung des Blutes hinfällig geworden, und es wird diese Erscheinung in anderer Weise erklärt (Chvostek). Damit scheint uns auch die alte, noch von Traube stammende Theorie, welche die asphyktische Blutdrucksteigerung als toxische Reizung des Vasomotorenzentrums gedeutet hatte, ins Wanken gebracht worden zu sein, um so mehr als wir zeigen konnten, daß die Hypertension bei der sog. Hochdruckstauung mit Rücksicht auf das Verhalten des Blutdrucks nach der Lumbalpunktion (vgl. das Nähere hierüber im speziellen Teil) auf peripherem Wege zustande kommen dürfte. Trendelenburg hat ferner vor kurzem nachgewiesen, daß Sauerstoffmangel zur Ausschüttung von Adrenalin führe, und Loening hatte schon früher die Abhängigkeit der Adrenalinsekretion von der Sauerstoffzufuhr betont. Aus diesen Gründen scheint uns für die Hochdruckstauung Hyperadrenalinämie als Ursache der Blutdrucksteigerung nicht unwahrscheinlich zu sein, während wir diesen Mechanismus für alle anderen Hypertensionen (mit Ausnahme vielleicht des Hochdrucks bei Nebennierentumoren) ablehnen müssen.

Trotz der wenig ermutigenden experimentellen und klinischen Befunde haben manche Autoren bis heute an der Anschauung festgehalten, daß die Quelle der Blutdrucksteigerung bei Nephritis und essentieller Hypertonie in einer Überfunktion der Nebennieren zu suchen sei. Es wurde auch mehrfach versucht, den Weg anzugeben, auf welchem die erkrankte Niere diese Überfunktion bewirke. Schur und Wiesel hatten angenommen, daß die Retention harnfähiger Stoffe die Nebenniere zu vermehrter Sekretion von Adrenalin reize. Romberg hielt diesen Mechanismus gleichfalls für möglich und Senator lehnte ihn nicht ab. Eine eigenartige Theorie hat Marcuse aufgestellt. Er zog aus der Tatsache, daß die Arteria suprarenalis ein Seitenzweig der Arteria renalis ist, den Schluß, daß bei Nephritis infolge des vermehrten Widerstandes in der Niere das Blut in die Nebenniere abgedrängt würde und so Hyperämie und im weiteren Verlaufe Hypertrophie und Überfunktion dieses Organs bewirke. Beitzke hat bald die Haltlosigkeit dieser Theorie erwiesen, da die Nebenniere drei Arterien besitze, von welchen die aus der Arteria renalis entspringende sehr inkonstant sei, bei hypertonischer Nephritis übrigens häufig vermißt werde.

Eine weitere Hypothese stammt von H. Pribram. Dieser Autor nahm an, daß bei Nephritis blutdrucksenkende Stoffe, unter diesen besonders das von Abelous und Bardier beschriebene Urohypotensin retiniert würden. Gegen diese Stoffe schütze sich der Organismus durch „Überkompensation“, indem es durch Hormonwirkung des Urohypotensins auf die Nebennieren zu Mehrproduktion von Adrenalin komme. Abgesehen von dem Umstande, daß diese depressorischen Stoffe im Blute von Nephritikern mit keiner größeren Sicherheit nachgewiesen werden konnten als die pressorischen, krankt Pribrams Hypothese vor allem an der teleologischen Deutungsweise, welche wir oben eingehend kritisiert haben (vgl. S. 295). Auch Janowski und R. Schmidt gedenken des Adrenalins als Quelle von Hypertension, dieser bei essentieller Hypertonie, jener bei Nephritis. Volhard nimmt diese Hypothese in etwas

verändertem Zustande an. Er geht von der Überlegung aus, daß jede zirkulatorisch ausgelöste Blutdrucksteigerung vor allem durch Kontraktion der Bauchgefäße, also durch Splanchnicusreizung zustande komme. Nun ist nach Biedl. Dreyer, Tschebokraroff, Asher u. a. der Splanchnicus der sekretorische Nerv der Nebenniere, Splanchnicusreizung bewirkt Ausschüttung von Adrenalin. Unter Berufung auf diese Tatsache kommt Volhard zu dem Schlusse, daß die seiner Ansicht nach bei Nephritiden und Nephrosklerosen bestehende Verengerung der präglomerulären Arteriolen zu reflektorischer Splanchnicusreizung und diese zu vermehrter Adrenalinsekretion führe; infolge der Überschwemmung des Blutes mit Adrenalin komme es zu allgemeiner Gefäßkontraktion und zu Blutdrucksteigerung. Bei Nephritis im Stadium der Niereninsuffizienz läßt Volhard die reflektorische Splanchnicusreizung durch die retinierten Eiweißabbauprodukte entstehen. Als unterstützendes Moment für den chemischen Charakter der nephritischen Blutdrucksteigerung betrachtet Volhard die Tatsache, daß sich die Gefäßkontraktion auf alle Gefäße, auch auf die Capillaren erstrecke, wie er in Capillarbeobachtungen mit dem Hautmikroskop nachweisen konnte. Denn, meint Volhard, bei rein nervös vermittelter Hypertension verengern sich nur die Bauchgefäße, während sich die Hautgefäße passiv erweitern. Gegen letztere Annahme läßt sich zunächst einwenden, daß nach Adrenalininjektion sowohl am Tier (Oliver und Schaefer) als auch am Menschen (J. Bauer, Rosenow, Sandiford, Hotz) passive Erweiterung der Hautgefäße beobachtet wurde. Ferner können die von Volhard zur Stütze seiner Auffassung herangezogenen Versuche von Anrep, daß bei Splanchnicusreizung eine zweizeitige Blutdrucksteigerung auftrete, wobei der zweite Druckanstieg auf Adrenalinausschüttung zurückzuführen sei, heute nicht mehr als stichhaltig bezeichnet werden, seitdem Gley und Quinquaud gezeigt haben, daß dieser zweizeitige Druckanstieg auch nach Abklemmung der Nebennierenvenen erfolgt. Endlich fehlt noch immer der exakte Nachweis von Hyperadrenalinämie bei Hochdruckzuständen, so daß auch Volhard seine Theorie nur als eine wahrscheinliche Hypothese bezeichnen kann. Falta, welcher auf Grund der Untersuchungen von Hitzenberger und Richter-Quittner Überfunktion der Nebenniere als Quelle der Blutdrucksteigerung bei Nephritis und „vasculärer Hypertonie" warm vertreten hatte, stellt diese Hypothese neuerdings nur mehr als möglich hin.

Von einzelnen französischen Autoren wurde Überfunktion der Hypophyse als Ursache mancher Hypertensionen angesehen (Thaon, A. Delille, Parisot). Diese Auffassung stützte sich auf die Tatsache, daß Injektion von Hypophysenextrakt, besonders von Extrakten aus dem Hinterlappen der Drüse, Blutdrucksteigerung hervorruft. Diese Erscheinung wurde zuerst von Oliver und Schaefer beobachtet und in vielen Publikationen bestätigt (Magnus und Schaefer, Frankl-Hochwart und Fröhlich, Pal, Tigerstedt und Airolo, Crawford, Borchardt u. a.). In neuerer Zeit wird aber von mehreren Seiten betont, daß beim Menschen Hinterlappenextrakte den Blutdruck keineswegs regelmäßig beeinflussen (Behrenroth, Houssay, Fühner). Jacobson und Porak haben nach Pituitrininjektion sogar einen Abfall des Blutdrucks beobachtet. Deshalb spielt in der neuen Literatur der klinischen Hypertensionen Überfunktion der Hypophyse mit Recht keine Rolle mehr. Dagegen ist es möglich, daß die Hypophyse, im besonderen der

Vorderlappen der Drüse, in anderer Weise an dem Zustandekommen mancher Blutdrucksteigerungen beteiligt ist. Es wird später über einschlägige Beobachtungen berichtet werden (vgl. S. 404).

Mehr Beachtung wird der innersekretorischen Tätigkeit der Keimdrüsen bei der Suche nach den Quellen von Blutdrucksteigerung geschenkt. Insbesondere beim weiblichen Geschlecht wurde der sog. klimakterische Hochdruck mit dem Ausfall der Ovarialtätigkeit in Beziehung gebracht. Schon Huchard hatte den Eierstock als „Drucksenkungsbremse“ („frein hypotenseur“) bezeichnet und eine „hypertension artérielle de la menopause“ angenommen. Später wurde in Tierversuchen nachgewiesen, daß Extrakte aus Ovarium und Corpus luteum eine drucksenkende Wirkung haben (Vincent und Sheen, Hallion, Villemin u. a.). Schickele hat diese hypotonischen Stoffe näher analysiert, seine experimentellen Befunde wurden aber von L. Adler und Biedl auf intravasculäre Gerinnungen und allgemein toxische (Pepton-) Wirkung der Ovarialextrakte bezogen. Schickele hat ferner gezeigt, daß im Klimax, bei Vorhandensein sog. Ausfallserscheinungen, sehr häufig Hypertension anzutreffen ist. Er fand diesen Hochdruck auch präklimakterisch, nach Ovarialexstirpation und Myomoperation. Aus diesen klinischen Beobachtungen und seinen experimentellen Befunden zog Schickele den Schluß, daß der Ausfall des depressorischen Ovarialhormons zu einem Überwiegen der antagonistischen innersekretorischen Stoffe führe und so die Blutdrucksteigerung bewirke. Später gelange der Organismus von selbst wieder ins Gleichgewicht, durch Zufuhr von Ovarialsubstanz lasse sich aber in kurzer Zeit ein Abfall des Blutdrucks zur Norm erzielen. Die Häufigkeit der Blutdrucksteigerung im Klimax wurde von einer Reihe von Autoren bestätigt (Münzenmaier, Pelnař, Stephan u. a.). Die Erscheinung wird aber in verschiedener Weise gedeutet. So beziehen L. Adler, Jagič und Spengler sowie Halban die Drucksteigerung auf einen erhöhten Sympathicustonus, Riebold gleich Schickele auf das Erlöschen der Ovarialfunktion. Aschner, Zuelzer und F. Meier sehen die Ursache des klimakterischen Hochdrucks mehr allgemein in Störungen des innersekretorischen Gleichgewichts. Meier bestätigt Schickeles Angaben von der guten Wirkung der Ovarialpräparate und betont, daß der Erfolg der Therapie für die Differentialdiagnose gegenüber anderen Arten von Hochdruck von Belang sei; demgegenüber bestreitet John den günstigen Effekt der Ovarialmedikation. Cummings sieht die Quelle der klimakterischen Hypertension in einem Wegfall der Hormonwirkung des Corpus luteum, während Alvarez annimmt, daß eine hereditäre, latent verlaufende Anlage zutage trete, sobald die Ovarialfunktion nachlasse. O. Schlesinger meint, daß sich dieser Ausfall besonders dann bemerkbar macht, wenn er plötzlich eintrete (bei Klimax praecox oder Kastration), und ist der Ansicht, daß nur starke Labilität des Blutdrucks auf diese Weise zu erklären sei; dauernder Hochdruck sei auf andere Leiden zu beziehen. Mosbacher und E. Meyer haben überhaupt keine Abhängigkeit der Blutdruckwerte von dem Vorhandensein oder Fehlen der Eierstockstätigkeit beobachtet; sie sahen auch die sog. Ausfallserscheinungen ebensooft bei niedrigem wie bei hohem Blutdruck. F. Kisch hält gleichfalls die Aufstellung eines klimakterischen Hochdrucks für nicht berechtigt. Auf den klimakterischen Hochdruck und seine vermutliche Genese wird im speziellen Teil noch näher einzugehen sein.

Will man mit Brown-Séquard und Biedl die Niere in die Reihe der Blutdrüsen einbeziehen, so ist an dieser Stelle der Versuch zu erwähnen, die Blutdrucksteigerung bei Nephritis als Folge einer Störung der inneren Sekretion der Niere hinzustellen. Diese Annahme stützte sich auf die drucksteigernde Wirkung von Nierenextrakten, welche schon Oliver und Schaefer gesehen hatten. Tigerstedt und Bergmann haben diese Versuche erweitert und die pressorische Substanz „Renin" genannt. Die beiden Autoren gaben weiterhin der Meinung Ausdruck, daß Abgabe dieses Stoffes an das Blut möglicherweise die Ursache der nephritischen Hypertension sei. Die Gegenwart pressorischer Stoffe in der Niere wurde von mehreren Forschern (Riva-Rocci, Vincent und Sheen, Shaw, Bingel und Strauß) bestätigt. Bingel und Claus konnten aber zeigen, daß die drucksteigernde Substanz in kranken Nieren eher vermindert sei. Ferner wies Lewandowsky nach, daß Injektion von Nierenvenenblut keinen stärkeren Anstieg des Blutdrucks hervorrufe als Einspritzung von Blut aus anderen Organen. Pearce hat festgestellt, daß die Wirkung einer Nierenextraktinjektion je nach der Tierart völlig verschieden sei; an Hunden erhielt er regelmäßig Drucksenkung. Auf Grund seiner Versuche verwarf Pearce die Annahme, daß bei Nephritis pressorische Stoffe aus der Niere ins Blut sezerniert würden, und heute ist diese Hypothese ebenso wie die sich Ascolis Anschauung nähernde Theorie von Lüdke und Schüller, daß Nephrolysine die Ursache der nephritischen Hypertension seien, als abgetan zu betrachten. Nur Backman meint, daß bei akuter Nierenentzündung wahrscheinlich Zerfallsprodukte der Niere vasotonisierende Wirkung haben.

Bevor wir das Gebiet der inneren Sekretion verlassen, müssen wir noch eine Anzahl von Autoren anführen, welche die Ansicht ausgesprochen haben, daß innersekretorische Störungen allgemeiner Art die Quelle von Erhöhungen des Blutdrucks abgeben können. Pal hat als erster einen ursächlichen Zusammenhang der „essentiellen Hypertonie" mit den Blutdrüsen in Erwägung gezogen; Senator und Pawinski haben dieselbe Annahme auch für die nephritische Drucksteigerung gemacht. In neuerer Zeit wurden von mancher Seite Störungen des innersekretorischen Gleichgewichts zur Erklärung des Hochdrucks bei essentieller Hypertonie herangezogen (Munk, A. Mayer, Schenk und Töppich, Kylin). Munk denkt dabei gleich Gluzinski besonders an gestörte Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Nebennieren.

Es erübrigt noch die Besprechung der Frage, inwieweit konstitutionelle, in der Anlage gegebene Momente für das Zustandekommen eines erhöhten Blutdrucks von Bedeutung sind. Schon Huchard und Teissier hatten auf die Heredität der „hypertension artérielle" hingewiesen; es ist dies jener Zustand, welcher heute meist als „essentielle Hypertonie" bezeichnet wird; die Erblichkeit dieser Erkrankung wird neuerdings von Klinkert, J. Bauer, A. Mayer, P. F. Richter, Weitz betont. Auch an unserem Material ließ sich in einer Reihe von Fällen familiäres Vorkommen des Hochdrucks feststellen.

Der konstitutionelle Faktor wird von den Autoren in verschiedener Weise zur Erklärung der Blutdrucksteigerung herangezogen. J. Bauer und L. Lichtwitz glauben den Zusammenhang mancher Hypertensionen mit den Blutdrüsen in diesem Sinne verwerten zu können, da die Blutdrüsen bekanntermaßen die Konstitution maßgebend beeinflussen. Ziemlich allgemein ist die Ansicht verbreitet, daß der Krankheitszustand der „essentiellen Hypertonie"

sich vor allem bei breitknochigen, vollblütigen, sog. „arthritischen“ Individuen vorfindet. R. Schmidt spricht von sthenischen, langlebigen Personen, J. Bauer und P. F. Richter vom Habitus musculodigestivus, Klinkert von neurarthritischer Konstitution. H. Kisch bringt die Sklerose der Hirngefäße mit der lipomatösen Konstitution in Beziehung, Munk sieht die Ursache der essentiellen Hypertonie in einer konstitutionellen Störung der Blutbeschaffenheit. Quinan erschließt die Bedeutung konstitutioneller Faktoren bei diesen Zuständen aus der Häufigkeit, mit welcher Linkshändigkeit bei derartigen Patienten zu finden ist. Von den meisten Autoren wird eine angeborene Minderwertigkeit des Gefäßsystems verantwortlich gemacht. So bringen Faber und A. Mayer den essentiellen Hochdruck in Beziehung zu Hypoplasie des Herzens und der Gefäße, da sie bei Personen, welche in ihrer Jugend an einem sog. Cor juvenum gelitten hatten, im späteren Leben häufig Hypertension antrafen. Eine ähnliche Ansicht hatte schon früher Bouveret für die Herzhypertrophie bei interstitieller Nephritis geäußert. Ribbert und Hueck nehmen bei Arteriosklerose angeborene Disposition der Gefäße an, Binswanger will dieses Moment allerdings nur für die frühzeitige (prämature) Arteriosklerose gelten lassen. Für die essentielle Hypertonie werden von J. Bauer, Goldscheider, Klinkert, Schenk und Töppich sowie Frey konstitutionelle Anomalien der Gefäße oder der Vasomotoren in Betracht gezogen.

Unserer Auffassung nach muß bei einer Reihe von Hochdruckzuständen mit dem Vorhandensein konstitutioneller Anomalien gerechnet werden. Dafür spricht das familiäre Vorkommen dieser Prozesse, ferner die Tatsache, daß bei einer großen Anzahl derartiger Patienten Anzeichen konstitutioneller Abartung (sog. degenerative Stigmen) gehäuft anzutreffen sind. Endlich muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß besonders bei essentieller Hypertonie sehr häufig jede äußere Krankheitsursache vermißt wird, so daß von den Autoren die verschiedensten Noxen als ätiologische Faktoren erklärt werden, Noxen, welche aber erfahrungsgemäß von den meisten Menschen anstandslos vertragen werden. Bei Fehlen äußerer Krankheitsursachen und Vorhandensein konstitutioneller Anomalien hat aber die Suche nach endogenen ätiologischen Faktoren volle Berechtigung. Diese endogene Mitursache des Hochdrucks dürfte vor allem darin gelegen sein, daß das Vasomotorenzentrum bestimmter Individuen in abwegiger Weise reagiert. Hierbei mag der Übergang von physiologischen zu pathologischen Verhältnissen ein fließender sein. Es ist dieser Umstand auch der Grund, warum die Ergebnisse der Tierversuche, welche sich mit der Reaktion auf tonisierende Reize befassen, nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen sind; denn beim Tier sind derartige abwegige Reaktionen bis jetzt nicht bekannt.

Schon Marchand hat hervorgehoben, daß für die Entstehung und das Ausmaß von Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie bei Nephritis die Reaktionsfähigkeit des Herzens eine große Rolle spiele; auch Fahr meint, daß zu jeder Hypertension eine besondere Anspruchsfähigkeit des Organismus notwendig ist. Es muß aber betont werden, daß wir das Aufsuchen der konstitutionellen Faktoren in der Genese des Hochdrucks keineswegs als ausreichende pathogenetische Erklärung ansehen; denn auch hier muß die Blutdrucksteigerung auf einem bestimmten Mechanismus beruhen. Das wenn auch hypothetische Hervorheben des konstitutionellen Moments ist aber bei der Deutung der oft

außerordentlich dunklen Ätiologie mancher Hypertensionen vorläufig von großem Nutzen und kann daher als Arbeitshypothese nicht entbehrt werden.

II. Klinische Einteilung der Hypertensionen.

Bald nach Einführung der klinischen Methoden zur Bestimmung des menschlichen Blutdrucks war es bekannt geworden, daß eine Erhöhung des arteriellen Drucks bei völlig verschiedenen Krankheitszuständen angetroffen werden kann. In der ersten Zeit wurde aber niemals versucht, eine pathogenetische Einteilung der verschiedenen Formen des Hochdrucks zu geben, sondern es wurden die Zustände, bei welchen sich Hypertension vorfinden kann, rein symptomatologisch aufgezählt. Dieser Vorgang wird in den Arbeiten von Hensen, Geisböck, Gibson sowie in dem im übrigen vortrefflichen Buche von Horner eingehalten. Alle diese Autoren treffen eine Einteilung des Hochdrucks nur nach der Dauer dieser Erscheinung. So trennen Hensen und Geisböck die „funktionelle“ (bei Fieber, Dyspnoe usw.) auftretende Drucksteigerung von der dauernden „essentiellen“ Hypertension. Desgleichen hat Pal dem dauernden Hochdruck die bei „Gefäßkrisen“ auftretenden passageren Drucksteigerungen gegenübergestellt. Vaquez bezeichnet die letzteren als transitorische Hypertensionen, während er außerdem noch oszillatorische und permanente unterscheidet. Die oszillatorischen seien durch Bettruhe und rationelle Ernährung in wenigen Tagen zu beseitigen, die permanenten Hypertensionen seien für gewöhnlich die Folge einer transitorischen oder oszillatorischen Drucksteigerung. In ähnlicher Weise finden wir bei Ambard und Martinet eine funktionelle und eine läsionelle Blutdrucksteigerung genannt. Die läsionelle (d. h. dauernde) Hypertension ist nach diesen Autoren immer auf renale Ursachen zurückzuführen. Volhard und Fahr haben die letztere Auffassung noch schärfer gefaßt und nachzuweisen gesucht, daß jede dauernde Blutdrucksteigerung auf Veränderungen in der Niere, und zwar auf Zirkulationsstörungen in den präglomerulären Arteriolen beruhe. Auch Romberg und seine Schüler (Sawada, J. Fischer, Harpuder) stehen auf dem Standpunkt, daß für jede dauernde Hypertension Nierenveränderungen maßgebend sind.

Bei einer derartigen „unitarischen“ Auffassung der Genese des Hochdrucks entfällt naturgemäß die Notwendigkeit einer Einteilung. Im Gegensatz zu dieser Anschauung haben aber viele Autoren (F. Müller, Löhlein, Krehl, Pal, E. Münzer u. a.) die Ansicht ausgesprochen, daß keineswegs alle dauernden Hypertensionen auf die Niere zu beziehen seien. Insbesondere wird dieser Umstand immer wieder für die sog. „essentielle Hypertonie“ betont, jenem Zustande, welcher von Volhard als benigne oder blande Nephrosklerose bezeichnet wird, um die ursächliche Bedeutung der Nierengefäße hervorzuheben. Nur von wenigen späteren Autoren wird die Quelle des Hochdrucks bei dieser Erkrankung in der Niere gesucht (Plehn, Klinkert, Eppinger und Kloß, O. Klein). Von den Gegnern dieser Anschauung wird die häufige Beteiligung der Nierengefäße an der Erkrankung keineswegs bestritten (Jores, Herxheimer). Doch wird gegen eine ursächliche Beteiligung der Nierenveränderungen an dem Auftreten der Blutdrucksteigerung mit Recht eingewendet, daß sowohl klinisch als autoptisch Fälle zu beobachten sind, bei welchen die Nieren fast vollkommen gesund angetroffen werden (Pal, v. Monakow, Schenk und

Töppich), dabei aber schwere Gefäßveränderungen in anderen Gebieten, vor allem im Gehirn vorhanden sein können (Riebold, Lippmann, Munk). Andererseits wird hervorgehoben, daß auch hochgradige sklerotische Nierenveränderungen (v. Monakow, Wallgren), ja selbst ausgesprochene Schrumpfnieren (Jores, Baumgarten, Bergstrand, Evans) ohne jede Beeinflussung des Blutdrucks und ohne Herzhypertrophie verlaufen können. Diese Beobachtungen, welche wir aus eigener Erfahrung vollauf bestätigen können, legten es nahe, in den Nierenveränderungen nur eine Teilerscheinung der allgemeinen Gefäßerkrankung zu sehen (R. Schmidt, Machwitz und Rosenberg, Strasser, Lichtwitz, Williams, Lankhout) oder sie als Folge der Blutdrucksteigerung aufzufassen (Pal, Löhlein, Goldscheider, Plesch, v. Bergmann, Kylin).

Die Kenntnis der Tatsache, daß nicht alle dauernden Hypertensionen einheitlicher (renaler) Genese sind, macht es notwendig, eine Einteilung dieser pathologischen Erscheinung zu treffen. Gegen eine nosologische Differenzierung, welche sich an die Erkrankungen hielte, in deren Verlaufe der Blutdruck ansteigt, spricht die Erwägung, daß eine derartige Einteilung unmöglich eine pathogenetische sein könnte. Denn es ist ohne weiteres denkbar, daß einerseits unter Umständen bei derselben Erkrankung verschiedene Formen von Hochdruck vorkommen können, andererseits bei völlig differenten Prozessen Blutdrucksteigerung bestehen kann, welche auf demselben Mechanismus beruht.

Wollen wir versuchen, eine pathogenetische Einteilung des Hochdrucks zu treffen, so müssen wir uns bewußt sein, daß Blutdrucksteigerung keine Erkrankung an sich, sondern immer nur ein mehr oder weniger bedeutungsvolles Krankheitssymptom darstellt. Es könnte manchem vielleicht unzweckmäßig erscheinen, krankhafte Zustände nach der Pathogenese eines einzigen Symptoms zu differenzieren, doch ist ein solches semiotisches Einteilungsprinzip vollauf berechtigt, um so mehr wenn es sich um eine so bedeutungsvolle und oft bedrohliche Erscheinung handelt, wie es die Hypertension ist.

Eine Abtrennung der verschiedenen Formen des Hochdrucks gegeneinander kann von verschiedenen Gesichtspunkten aus erfolgen. Naheliegend wäre nach dem oben Gesagten die Unterscheidung zwischen renaler und nicht renaler Hypertension, doch müßte in diesem Falle die zweite Gruppe neuerlich gegliedert werden. Denn es häufen sich in den letzten Jahren Angaben darüber, daß nicht bei allen Fällen von essentieller (nicht renaler) Hypertonie die Blutdrucksteigerung gleicher Genese ist (R. Schmidt, v. Monakow, H. Kahler, Rosin). Außerdem wird später gezeigt werden, daß der Hochdruck auch bei Nierenerkrankungen auf verschiedenem Wege zustande kommen kann.

In den vorhergehenden Abschnitten wurde auseinandergesetzt, daß jede klinisch zu beobachtende Hypertension letzten Endes auf eine Störung in der Regulationstätigkeit der Vasomotoren zurückgeführt werden kann. Es wurde aber schon damals betont, daß eine derartige Regulationsstörung nicht immer in derselben Weise erfolgen müsse, sondern auf verschiedenen Wegen zustande kommen dürfte. Die Möglichkeiten, welche hierbei von Bedeutung sein dürften, sind folgende: Der Blutdruck wird ansteigen:

I. Wenn sich das ganze Arterien- (und Capillar-?) System in einem erhöhten Kontraktionszustande befindet, wodurch das Lumen der Arterien eine Verengerung erfährt. Dabei kommt der Lumenverminderung in den Arteriolen die maßgebende Bedeutung für die Blutdrucksteigerung zu. Bei vorübergehender Blutdrucksteigerung ist die allgemeine Gefäßverengerung als ein Krampf der Arterien und Arteriolen anzusehen, während die Gefäßkontraktion bei dauerndem Hochdruck auf einer veränderten Tonuseinstellung beruhen dürfte, wie dies schon von Pal angenommen wurde. Bei einer derartigen Annahme fällt der von E. Münzer u. a. gegen das Bestehen von funktioneller Gefäßverengerung bei dauerndem Hochdruck ausgesprochene Einwand weg, daß ein „Gefäßkrampf" nicht durch Jahre hindurch bestehen könne. Denn da bei tonischer Muskelkontraktion keine aktive Arbeit geleistet wird, keine Stoffwechselschlacken entstehen (Pekelhaaring und van Hooghuyze), kein Aktionsstrom im Muskel auftritt (Fröhlich und Meyer), so kann das Bestehen von auch jahrelang dauernd erhöhtem Tonus, also von dauerndem durch funktionelle Gefäßverengerung bedingtem Hochdruck nicht mehr angezweifelt werden.

(Blutdrucksteigerung wird auch dann auftreten, wenn sich der Krampf oder die Tonussteigerung zwar nicht auf alle Gefäße, aber doch auf ein so großes Gefäßgebiet erstreckt, daß durch Erweiterung der übrigen Gefäße kein völliger Ausgleich des Blutdrucks erfolgen kann. Beim Tier ist der Bereich des Nervus splanchnicus ein derartiges, bedeutungsvolles Gefäßgebiet, während für den Menschen, wie wir oben gezeigt haben, diese Tatsache noch nicht eindeutig feststeht (vgl. S. 298—301). Beim Menschen könnte eher isolierte Kontraktion der Hautgefäße (wenn sie vorkommt!) als Quelle einer Hypertension von Belang sein.)

II. Wenn die Arteriolen infolge organischer Veränderungen ihrer Wand entweder allgemein oder doch in solcher Ausdehnung verengt sind, daß der einsetzende Regulationsmechanismus keine volle Wirkung entfalten kann. Eine derartige „anatomische" Drucksteigerung ist jedenfalls nicht sehr häufig, von mancher Seite wird sie ganz geleugnet.

III. Wenn der Regulationsmechanismus bei Eintritt eines tonisierenden Hilfsfaktors versagt, d. h. wenn sich ein Ereignis einstellt, welches den Blutdruck in die Höhe treibt, weil sich die Gefäße (wieder spielen hier die Arteriolen die Hauptrolle) nicht wie bei einem gesunden Organismus reflektorisch erweitern können. Auch diese Form des Hochdrucks dürfte zu den Seltenheiten gehören. Wir werden später noch darauf zurückkommen.

Ein derartiges Einteilungsprinzip hat sicherlich seine Berechtigung, doch bedarf die erste Gruppe, welche den Hochdruck durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur betrifft, einer weitergehenden Gliederung, da wir diese Form der Blutdrucksteigerung in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren als die häufigste ansehen. In einem früheren Abschnitte wurde eine größere Reihe von Bedingungen mitgeteilt, welche nach der Literatur zu einer derartigen tonisierenden Gefäßkontraktion führen. Es wurde erwähnt, daß sich eine Reihe von Autoren für einen Reflexmechanismus, andere Forscher dagegen für chemische drucksteigernde Faktoren einsetzen. Es wäre also zunächst die Trennung in neurogene (und Reflex-) Hypertensionen und in chemische Blutdrucksteigerungen zu treffen.

Von großer Wichtigkeit scheint uns noch ein anderer Einteilungsmodus zu sein. Es ist auffallend, daß in der großen Literatur der Hypertensionen

außerordentlich selten Angaben darüber zu finden sind, ob der supponierte drucksteigernde Reiz im Zentrum oder in der Peripherie angreift.

Bei den primär neurogenen Hypertensionen wird selbstverständlich immer der zentrale Angriffspunkt angenommen, aber auch bei den reflektorisch bedingten Blutdrucksteigerungen wird von den meisten Autoren der Reflexbogen zentral gesucht (Federn, Bittorf, Tendeloo). Es liegen jedoch keinerlei Beweise dagegen vor, daß blutdrucksteigernde Reflexe nicht auch in den peripheren Ganglien ablaufen können. Schon Loeb hat diese Möglichkeit hervorgehoben und Frey zieht neuestens für seine Reflexhypertonie gleichfalls periphere Wege in Betracht.

Was die pressorischen Stoffe anlangt, welche als Ursache pathologischer Blutdrucksteigerung angesehen werden, so wird bei den meisten angenommen, daß sie einen peripheren Angriffspunkt haben. Besonders gilt dies vom Adrenalin, für welches eine große Reihe experimenteller Untersuchungen dargetan hat, daß es auch nach Halsmarkdurchschneidung (Oliver und Schaefer), nach Ausbohrung des Rückenmarks (Biedl, Velich), nach Splanchnicusdurchschneidung (Boruttau), nach Nervendegeneration (Gottlieb), sogar an herausgeschnittenen, überlebenden Gefäßen (F. Pick, Laewen, O. B. Meyer, Trendelenburg) wirksam ist. Nur Szymonowicz und Czybulski hatten die Gefäßwirkung des Adrenalins als eine Reizung des Vasomotorenzentrums hingestellt, eine Anschauung, welche heute vollkommen verlassen ist. Allerdings wird von manchen Seiten hervorgehoben, daß dem Adrenalin neben der peripheren auch eine zentrale Wirkung zukomme (Welecki), doch wird diese auf sekundäre Reizung des Vasomotorenzentrums durch Anämie bezogen (Biedl und Reiner). Von sonstigen innersekretorischen Stoffen wirkt nur noch der Extrakt des Hypophysenhinterlappens drucksteigernd, auch hier wird peripher bedingte Gefäßkontraktion angenommen (Oliver und Schaefer, Salvioli und Carraro, Pal). Allerdings ist nach neueren Untersuchungen der tonisierende Effekt dieses Extraktes keineswegs konstant (Behrenroth, Houssay, Porak). Das gleiche gilt von Nierenextrakten, deren Wirkung nach Tigerstedt und Bergmann ebenfalls auf peripherem Wege eintritt. Moritz meint, daß alle pressorischen Stoffe einen peripheren Angriffspunkt haben, nur Harnstoff wirke zentral blutdrucksteigernd, was auch Cavazzani hervorhebt. Für letztere Annahme liegen jedoch keine einwandfreien Versuche vor. Reizung des Vasomotorenzentrums wird ferner von vielen Seiten für die Kohlensäure angenommen (Traube, S. Mayer, v. Basch, Gerhardt, Klug, Frey und Hagemann). Der Kohlensäure kommt jedoch nach Kowalewsky und Adamük, Kabierske, Luchsinger, Höber, Fleisch auch eine periphere Wirkung zu.

Der Versuch, eine Einteilung der verschiedenen Formen von Hochdruck nach dem Angriffspunkt des tonisierenden Reizes vorzunehmen, dürfte sich eigentlich nicht darauf beschränken, zwischen „zentral“ und „peripher“ bedingter Blutdrucksteigerung zu unterscheiden. Denn es gibt bekanntermaßen im Zentralnervensystem eine Reihe von Zentren für die Vasomotoren, welche zueinander im Verhältnis der Über- und Unterordnung stehen. Neben den Zentren in der Medulla oblongata, welche neuerdings von mancher Seite wieder als hypothetisch bezeichnet werden (Spiegel), sind die Gefäßzentren im Zwischenhirn in der Gegend des Hypothalamus zu erwähnen. Am Tier

haben Aschner, Karplus und Kreidl sowie Müller und Glaser auf das Vorhandensein eines so zu lokalisierenden Gefäßzentrums hingewiesen. Beobachtungen von Kaiser und Schrottenbach zeigten, daß auch beim Menschen in der Gegend des Hypothalamus ein Zentrum für die Vasomotoren zu suchen ist, und wir konnten für diese Annahme in ausgedehnten Untersuchungen an hemiplegischen Patienten unterstützende Momente beibringen. Es zeigte sich nämlich, daß der Blutdruck bei Hemiplegikern, bei welchen der Herd in der Gegend der Stammganglien oder caudalwärts von dieser Stelle zu lokalisieren war, auf vasotonisierende Reize (Lumbalpunktion, Coffeininjektion) nur auf der gesunden Seite anspricht, während auf der gelähmten Seite die Blutdrucksteigerung nach diesen Eingriffen vollständig ausbleibt. Da bei höher gegen die Hirnrinde zu gelegenen Herden der Anstieg des Blutdrucks auf beiden Seiten erfolgte, glaubten wir diese Erscheinung als Bestätigung für das Vorhandensein eines wichtigen Gefäßzentrums in der Gegend des Hypothalamus verwerten zu können. Neben diesem und dem bulbären ist noch ein corticales Vasomotorenzentrum anzunehmen, welches nach Friedländer und Schlesinger, Mager, Peritz und auch nach unseren Erfahrungen an hemiplegischen Patienten in der Nähe der motorischen Rindenregion zu suchen ist.

Auch die periphere Blutdrucksteigerung braucht nicht immer denselben Angriffspunkt zu haben. So wissen wir beispielsweise, daß die Barytsalze unmittelbar an den Gefäßmuskelzellen angreifen (Gottlieb), während das Adrenalin nach Langley, Brodie und Dixon sowie Biedl auf die sympathischen Nervenendigungen (Myoneuraljunktionen) einwirkt. Der tonisierende Reiz kann ferner von den sympathischen Ganglienzellen ausgehen; endlich müssen zu den „peripheren" Angriffspunkten auch die zuerst von Goltz beschriebenen spinalen Gefäßzentren gerechnet werden, deren Vorhandensein allerdings in neuester Zeit von Yates bestritten wird. Wir glauben diese Zentren deshalb unter die peripheren Angriffspunkte einreihen zu müssen, da uns das Maßgebende an einer übergeordneten Zentralstelle zu sein scheint, daß eine Beeinflussung des ganzen Körpers (in unserem Falle allgemeine Gefäßkontraktion) durch Erregung eines umschriebenen Punktes der Nervensubstanz erfolgen kann. Diese Bedingung ist für die spinalen Zentren nicht gegeben, da ihnen nur segmentale Wirkungen zukommen.

Leider stehen uns für eine so genaue Lokalisation, wie sie eben geschildert wurde, noch keine genügenden Hilfsmittel zur Verfügung. Es wird daher die Einteilung in „zentrale" und „periphere" Hypertensionen einstweilen zu Recht bestehen müssen. Inwieweit im einzelnen die Örtlichkeit des tonisierenden Reizes näher zu bestimmen sein kann, wird später ausgeführt werden.

Zentrale Vasomotorenreizung kann einmal auf psychischem Wege zustande kommen; hier dürfte der Reiz von den corticalen Zentren ausgehen. Derartige Druckanstiege werden jedoch stets nur vorübergehend und geringgradig sein und daher in der menschlichen Pathologie nur eine untergeordnete Rolle spielen. Es muß aber die Möglichkeit zugegeben werden, daß das dauernde Bestehen von psychischen Reizen bei vorhandener Überempfindlichkeit der Vasomotoren zu dauernder Hypertension führt (vgl. im speziellen Teil).

Wichtiger ist die mechanische Reizung des Vasomotorenzentrums, welche durch Hirndrucksteigerung hervorgerufen wird. Sie wird sich daher bei den verschiedensten Cerebralprozessen finden. Zentrale Vasomotorenreizung kann

ferner durch geringfügige Schädigungen der Gehirnsubstanz in der Nähe des Gefäßzentrums erfolgen. Derartige Schädigungen werden wohl meist auf Zirkulationsstörungen zurückzuführen sein, wie sie bei sklerotischen Veränderungen der Hirngefäße vorkommen. Hypertensionen, welche auf diese Weise entstehen, könnte man als „zentral-läsionelle“ bezeichnen im Gegensatz zu den „zentral-mechanischen“ bei Hirndrucksteigerung.

Zentrale Vasomotorenreizung kann auch durch pressorische Stoffe bedingt sein, welche eines der cerebralen Gefäßzentren in erhöhten Erregungszustand versetzen. Diese „zentral-toxische“ Blutdrucksteigerung kommt vor allem bei einem ziemlich scharf abgrenzbaren Krankheitsbilde vor, welchem wir schon in einer früheren Arbeit den Namen „bulbäre Form der essentiellen Hypertonie“ gegeben haben. Diese Bezeichnung schien uns deshalb zweckmäßig zu sein, weil es, wie später gezeigt werden wird, nicht unwahrscheinlich ist, daß der Reizzustand in diesen Fällen die bulbären Vasomotorenzentren betrifft. Zum zentral-toxischen Hochdruck gehören außerdem noch manche Blutdrucksteigerungen, welche sich an nephritischen Patienten bei bestimmten Formen der Urämie einstellen.

Bei allen bisher angeführten Hypertensionen handelt es sich um primäre Reizung der cerebralen Gefäßzentren; dieser Vorgang kann aber auch sekundär, auf reflektorischem Wege erfolgen, wenn von den Gefäßen oder von bestimmten Organen tonisierende Reflexe ausgelöst werden. In diese Gruppe gehört ein großer Teil der Gefäßkrisen von Pal sowie der klimakterische Hochdruck und andere Erscheinungen, auf welche wir noch zurückkommen.

Wenn der blutdrucksteigernde Reiz an einem der oben als „periphere Angriffspunkte“ bezeichneten Stellen ansetzt, dann haben wir es mit „peripherem“ Hochdruck zu tun. Es können hierbei die Gefäßmuskelzellen, die peripheren Gefäßnervenendigungen (Myoneuraljunktionen), die sympathischen Ganglienzellen oder die spinalen Gefäßzentren gereizt werden. Eine solche Erregung kann primär durch pressorische Stoffe bedingt sein (peripher-toxischer Hochdruck). Hierher ist beispielsweise die Hyperadrenalinämie einzureihen. Wenn den genannten Stellen dagegen tonisierende Reize auf reflektorischem Wege zugeführt werden, dann wird peripher-reflektorischer Hochdruck zustande kommen. Der Reflexbogen kann in diesem Falle durch die sympathischen Ganglien (sog. Axonreflexe) oder durch die spinalen Gefäßzentren hindurchgehen. Solche in untergeordneten Zentren ablaufende Reflexe werden nicht von umschriebenen Gefäßabschnitten oder von einzelnen Organen, sondern nur von sämtlichen Gefäßen ausgehen können, wenn sie Blutdrucksteigerung zur Folge haben sollen. Denn Hypertension durch Vasokonstriktion dürfte nach unseren früheren Ausführungen beim Menschen fast ausschließlich durch allgemeine Gefäßkontraktion hervorgerufen werden. Von einzelnen Organen oder umschriebenen Gefäßabschnitten ausgehende Reize können daher reflektorisch keine drucksteigernde Gefäßverengerung auslösen, wenn der Reflexbogen nicht in den cerebralen Gefäßzentren, sondern weiter peripherwärts gelegen ist. Es wird im speziellen Teil gezeigt werden, daß der größte Teil der nephritischen Hypertensionen auf peripher-reflektorischem Wege zustande kommen dürfte.

Die vorstehende Einteilung bezieht sich auf die durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur bedingte „funktionelle“ Blutdrucksteigerung, welche dem

„anatomischen" Hochdruck gegenüberzustellen ist. Zu den „funktionellen" Hypertensionen gehört auch ein Teil der oben unter III. angeführten Drucksteigerungen, welche auf einem tonisierenden Hilfsfaktor bei gleichzeitiger mangelnder Erweitbarkeit der Gefäße beruhen. Als solche Hilfsfaktoren kommen in Betracht:

1. Gesteigerte Herzarbeit. Diese kann in Tachykardie, in Verstärkung der Kontraktionskraft oder in Vergrößerung des Schlagvolumens bestehen. Von diesen drei Momenten kommen die ersten zwei wohl nur für vorübergehende Drucksteigerungen (starke Labilität des Blutdrucks) in Betracht, während Zunahme des Schlagvolumens auch die Ursache mancher dauernder Hypertensionen sein dürfte, wie sie sich bei Aorteninsuffizienz und gleichzeitiger Schädigung des Regulationsmechanismus findet.

2. Vermehrung der Blutmenge kann vielleicht bei manchen Fällen von Polycythämie einen Hilfsfaktor für dauernden Hochdruck abgeben; viel häufiger dürften aber vorübergehende Drucksteigerungen durch Plethora serosa nach reichlicher Flüssigkeitsaufnahme oder bei manchen Fällen von Nephritis bedingt sein. Auch hier wird Zunahme der Blutmenge nur bei mangelnder Erweitbarkeit der Gefäße tonisierend wirken können.

3. Unter der Voraussetzung, daß die Regulationstätigkeit der Vasomotoren gestört ist, könnte funktionelle Kontraktion oder anatomische Verengerung eines relativ kleinen Gefäßgebietes Hypertension verursachen.

Die Regulation des Blutdrucks erfolgt normalerweise auf reflektorischem Wege, wie wir aus einer großen Reihe physiologischer Arbeiten wissen. Der sensible Anteil des Reflexbogens beginnt beim Tier fast ausschließlich im Anfangsteil der Aorta, um dann weiter im Nervus depressor zu verlaufen; Latschenberger und Deahna konnten allerdings auch von der Arteria femoralis depressorische Reflexe auslösen. Beim Menschen ist das Bestehen eines isolierten Nervus depressor bisher nicht erwiesen. Der weitere Weg des Reflexbogens geht nach Sewall und Steiner, Bayliss u. a. durch das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata. Fazzari gibt neuerdings an, daß die Regulation des Blutdrucks bei Transfusion großer Flüssigkeitsmengen nicht durch das Zentralnervensystem, sondern auf peripherem Wege erfolge, da er bei derartigen Eingriffen eine nennenswerte Drucksteigerung auch nach Lähmung der Sympathicusganglien durch Nicotin vermißte. Die Blutdruckregulierung beim Menschen dürfte jedoch immer durch die cerebralen Gefäßzentren ablaufen, da ein peripherwärts lokalisierter depressorischer Reflex von einem umschriebenen Ausgangspunkt ebensowenig möglich ist wie ein pressorischer (vgl. S. 326). Ob der Reflexbogen in dem bulbären oder in dem im Hypothalamus gelegenen Vasomotorenzentrum lokalisiert ist, läßt sich derzeit nicht entscheiden. Herrscht doch auch für das Tier noch keine Einigung darüber, ob die Wirkung des Depressors in einer zentralen Hemmung des Constrictorentonus (Ludwig und v. Cyon) oder in einer Reizung des Dilatatorenzentrums (Ostroumoff, Bayliss) besteht.

Den zentrifugalen Anteil der druckregulierenden Reflexbahn bilden die Gefäßnerven bis zu ihren Endigungen in der Gefäßmuskulatur.

Nach diesen Ausführungen können dem Versagen des Regulationsmechanismus der Vasomotoren, d. h. der fehlenden oder mangelhaften Erweitbarkeit der Arteriolen, verschiedene pathologische Erscheinungen zugrunde liegen:

1. Läsion des sensiblen Anfangsteils des Reflexbogens, nämlich Schädigung oder Zerstörung der Depressorendigungen im weiteren Sinne. Es muß also hier nicht nur an den Anfangsteil der Aorta, sondern auch an andere Arterien gedacht werden. Das anatomische Substrat für diese Läsionen dürfte wohl ausschließlich in sklerotischen oder luetischen Veränderungen dieser Gefäße bestehen. Ein solcher Mechanismus wurde schon von mehreren Autoren zur Erklärung des Hochdrucks bei Aortensklerose herangezogen (Bittorf u. a., vgl. S. 304). Vor allem werden vorübergehende Drucksteigerungen auf diesem Wege zustande kommen, und zwar unter Vermittelung von passagerer Plethora, Tachykardie oder verstärkter Herzkraft als tonisierenden Hilfsfaktoren. Dauernde Hypertension auf dieser Grundlage wird unter Umständen bei atheromatöser oder luetischer Aorteninsuffizienz zu erwarten sein; denn bei dieser Erkrankung ist mehr oder weniger schwere Läsion der Aortenwand mit dauernd vermehrter Herzarbeit verbunden. Auch für manche Fälle von echter Plethora bei Polycythaemia hypertonica, welche schon Geisböck mit Arteriosklerose in Beziehung gebracht hat, könnte ein ähnlicher Mechanismus in Betracht kommen.

Will man diese Form des Hochdrucks in das oben aufgestellte topische Einteilungsschema einfügen, so wäre sie den zentral-reflektorischen Hypertensionen anzugliedern.

2. Läsionen der Nervenbahnen oder des Zentrums, durch welches der Reflexbogen hindurchgeht. Da die Zentren für die Druckregulierung mit den Gefäßzentren identisch sein dürften, werden Blutdrucksteigerungen, welche auf diesem Mechanismus beruhen, von zentral-läsionellen Hypertensionen nicht zu trennen sein.

3. Läsionen des Erfolgsorganes der reflektorischen Druckregulation, nämlich der Arteriolen. Diese werden auf den Anreiz zur Erweiterung nicht antworten können, wenn ihre Elastizität derart vermindert ist, daß ein Nachlassen des Tonus ihrer Muskulatur keine Vergrößerung des Lumens bewirken kann. Tendeloo vor allem hat auf die Tatsache hingewiesen, daß Elastizitätsverminderung in den Arteriolen eine Quelle für Blutdrucksteigerung abgeben kann. Wir haben aber früher die Ansicht ausgesprochen, daß Starre der Arteriolen praktisch kaum ohne Verengerung des Lumens vorkommen dürfte, und glauben daher, daß dieser Mechanismus im wesentlichen mit dem anatomischen Hochdruck zusammenfällt.

Als Ergebnis dieser Überlegungen würde sich die Einteilung der verschiedenen Formen von Hochdruck nach ihrer Pathogenese folgendermaßen darstellen:

A. Funktioneller Hochdruck (durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur):

I. Zentrale Vasomotorenreizung oder Tonussteigerung:

1. Primär:
   a) Psychisch.
   b) Mechanisch (durch Hirndrucksteigerung).
   c) Läsionell (durch organische Gehirnschädigungen in der Nähe der Gefäßzentren).
   d) Toxisch (durch chemische, pressorisch wirkende Stoffe bedingt).

2. Sekundär: Reflektorisch (von den Gefäßen oder von bestimmten Organen aus).
(Hierher gehört auch die reflektorische Drucksteigerung bei Schädigung der Depressorendigungen.)

II. Periphere Vasomotorenreizung oder Tonussteigerung:
1. Primär: Toxisch.
2. Sekundär: Reflektorisch (durch periphere Reflexe von sämtlichen Gefäßen ausgehend).

B. Anatomischer Hochdruck (durch allgemeine oder sehr ausgedehnte organische Verengerung der Arteriolen).

III. Methodik.

Bevor wir in die Besprechung der Methodik unserer Versuche eingehen, muß erst die Frage beantwortet werden, inwieweit die klinische Blutdruckmessung selbst verläßliche Resultate gibt und welche Fehlerquellen dabei in Betracht kommen. Da die Bestimmung der Höhe des arteriellen Drucks mit dem Apparate von Riva-Rocci unter Verwendung der breiten Armbinde nach v. Recklinghausen in Deutschland heute allgemein üblich ist, braucht wohl kaum erwähnt zu werden, daß unsere Messungen gleichfalls nach dieser Methode ausgeführt wurden. Wir bestimmten den Blutdruck stets mittels Palpation, da uns Kontrollversuche ergaben, daß die auscultatorische Methode nach Korotkow und die oszillatorische Methode weniger genaue Messungen zulassen. Bei einer großen Reihe von zu diesem Zwecke angestellten Vergleichsuntersuchungen erwies sich die palpatorische Bestimmungsweise als die am besten geeignete. Nach Freiman geben allerdings alle drei Methoden gleich gute Resultate, doch hat Zabel festgestellt, daß die nach verschiedenen Methoden erhobenen Werte nicht immer miteinander übereinstimmen und daß auch äußere Momente die Ursache dieser Differenzen sein können. Horn erhielt bei nervösen Individuen mit der auscultatorischen Bestimmungsweise höhere Werte als bei Palpation, auch Serio hat mit der Auscultation keine guten Erfahrungen gemacht, während ihm die oszillatorische Methode die besten Resultate ergab. Peller setzt sich warm für diese Methode ein, welche er an einem eigens für diese Zwecke konstruierten Apparat (Oszillometer) erprobt hat. Pal gibt der auscultatorischen und oszillatorischen Bestimmungsweise vor der palpatorischen den Vorzug, insbesondere zur Messung an hemiplegischen Patienten. Uns ergaben die oszillatorischen Bestimmungen auch am Pellerschen Apparate keine genaueren Werte als am gewöhnlichen Manometer nach Riva-Rocci. Neuerdings berichten Alexandre und Moulinier, daß keine verläßlichen Resultate für den Maximaldruck erhalten werden, wenn dieser nur oszillometrisch gemessen wird. Unsere Messungen mußten schon deshalb mittels Palpation ausgeführt werden, da die Höhe des Blutdrucks auf diese Weise am schnellsten ermittelt werden kann. Der Umstand, daß bei unseren Versuchen, von welchen später die Rede sein wird, oftmals fortlaufende, alle 1—2 Minuten wiederholte Messungen notwendig waren, erforderte die Anwendung derjenigen Methode, mit welcher die Blutdruckwerte in der kürzesten Zeit zu erheben waren.

Von Wichtigkeit ist die Entscheidung der Frage, ob bei den Blutdruckmessungen der systolische oder Maximaldruck und der diastolische oder Minimaldruck in gleicher Weise ins Gewicht fallen oder ob einem von beiden Werten eine größere Bedeutung bei der Beurteilung von Hypertensionen zukommt. In den Anfängen der klinischen Blutdrucksmessung wurde nur der systolische Druck bestimmt, erst Hensen und Janeway versuchten, neben diesem auch den diastolischen Druck zu ermitteln; die Bestimmung der letzteren Größe wurde von Masing, Sahli und Strasburger weiter ausgebaut. Besonders Strasburger legte auf die diastolische Blutdruckmessung, auf die Bestimmung des Pulsdrucks und des sog. Blutdruckquotienten großen Wert. Klemperer teilte diese Auffassung, doch fand schon Fellner, daß diese Messungen keine verläßlichen Ergebnisse zeigen. Trotzdem seit Korotkow und v. Recklinghausen die Minimaldruckwerte meist auf dem zur Bestimmung dieser Größe relativ genaueren auscultatorischen und oszillatorischen Wege erhoben werden, hat sich Fellners Anschauung immer weiter verbreitet. Freiman, Schrumpf und Zabel halten allerdings die diastolischen Druckwerte für genau, Mortensen gibt ihnen sogar vor den systolischen den Vorzug, da sie konstanter seien. Demgegenüber gibt aber Peller, welcher im übrigen den Minimaldruck oszillometrisch gut bestimmbar findet, zu, daß die Werte sehr veränderlich seien, Auch Sahli meint, daß gegen diese Messungen viele Einwände möglich sind, David mißt der Bestimmung des diastolischen Drucks überhaupt keine Bedeutung zu. Wir müssen uns dieser Anschauung um so eher anschließen, als nach Brooks und Luckhardt sowie Erlanger bei den Minimaldruckmessungen viel zu hohe Werte erhalten werden. Geigel macht gegen alle derartigen Bestimmungen den sehr berechtigten Einwand, daß noch niemals nachgewiesen wurde, ob die erhobenen Zahlen dem Minimaldruck entsprechen. In ähnlicher Weise erklärt H. Curschmann alle diastolischen Druckmessungen für ungenau. Er steht auf dem Standpunkt, daß nur die Bestimmungen des Maximaldrucks für die menschliche Pathologie zu verwerten sind. In einer großen Zahl eigener Vergleichsuntersuchungen konnten mit keiner Methodik verläßliche Werte für den Minimaldruck erhalten werden. Es liegen daher allen unseren Befunden und Schlußfolgerungen nur systolische Blutdruckmessungen zugrunde. Es wurde jedoch nicht der „Pulssperrdruck“ (Schultheß) bestimmt, sondern in Übereinstimmung mit Hensen, Janeway und Park sowie Horner der Wert bei Wiederkehr des Pulses als maßgebend angenommen.

Es kann nicht wundernehmen, daß auch den Messungen des systolischen Druckes wie jeder anderen klinischen Methode gewisse Fehler anhaften. Diese halten sich aber innerhalb enger Grenzen. Schon Hensen und Janeway haben gezeigt, daß die Dicke der Weichteile ohne Einfluß auf die erhobenen Werte ist, da bei verschiedenem Armumfang beiderseits die gleichen Zahlen erhalten werden. Sahli meint allerdings, daß die Weichteile bei den klinischen Messungen eine große Rolle spielen, und Hering hält die Beschaffenheit der Körpermuskulatur für eine wichtige Ursache von Fehlerquellen; denn er konnte nachweisen, daß bei Beugung des Arms die Blutdruckmessung ein niedrigeres Resultat ergibt, und bezog diese Erscheinung auf Kompression der Gefäße durch die Skelettmuskulatur. Wir hatten bei derartigen Messungen dasselbe Ergebnis, wir konnten aber zeigen, daß die scheinbare Blutdrucksenkung bei gebeugtem Arm nicht auf den veränderten Muskeltonus zu beziehen

ist, da sie bei kontrahierter Muskulatur und gestrecktem Arm ausbleibt, manchmal sogar einem Anstieg des Blutdrucks Platz macht. Diesen Anstieg mußten wir auf die erhöhte Aufmerksamkeit und die Anstrengung zurückführen, da er auch bei Muskelspannung im anderen Arm auftritt. Schon Hensen hatte angegeben, daß der Blutdruck bei Muskelspannung zu hoch gefunden wird. Der Druckabfall bei gebeugtem Arm kann daher nicht durch den Kontraktionszustand der Skelettmuskulatur bedingt sein; möglicherweise ist er auf die Abknickung der Arteria cubitalis und die dadurch hervorgerufene neuerliche Erschwerung des Blutdurchtrittes zu beziehen. Hering führt die von ihm beobachtete Verminderung des Blutdrucks auf der gelähmten Seite bei hochgradiger Atrophie der Armmuskulatur gleichfalls auf das Fehlen des Muskeltonus zurück. In derselben Weise deuten Hecht und Langstein sowie Horn die Tatsache, daß sich für gewöhnlich auf der rechten („besser innervierten") Seite ein etwas höherer Druck finde als auf der linken Seite, ein Verhältnis, das sich bei Linkshändern umkehre. Cyriax beobachtete bei Verwundeten, Operierten und bei inneren Erkrankungen auf der kranken Seite eine leichte Erhöhung des Blutdrucks und bezeichnete diese Erscheinung als „Differentialblutdruckphänomen". In eigenen ausgedehnten Untersuchungen wurden auch bei hochgradiger Differenz des Armvolumens auf beiden Seiten gleiche Werte für den Blutdruck angetroffen.

Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob die Beschaffenheit der Arterienwand eine Fehlerquelle bei der klinischen Blutdruckmessung abgeben kann. v. Basch hatte für seinen Apparat den durch die normale Gefäßwand bedingten Fehler mit 5 mm Hg angenommen, während dieser Fehler bei hochgradiger Arteriosklerose bis zu 20 mm betragen könne. v. Basch erschloß diese Zahl aus Untersuchungen an moribunden Patienten, an welchen er einen Blutdruck von 30—40 mm Hg beobachtete, wenn die Arterienwand schwer sklerosiert war. Hensen bezeichnete die größtmögliche Fehlerquelle durch Wandstarre für die Methode nach Riva-Rocci gleichfalls mit 20 mm Hg, welche Zahl er in Durchströmungsversuchen an Leichenarterien feststellte. Aus identischen Untersuchungen schloß Russell, daß der Widerstand der Arterienwand von großer Bedeutung für die Blutdruckmessung sei, und stellte den Satz auf, daß der Hochdruck bei Nephritis und Arteriosklerose nur scheinbar sei, da die hohen Werte nur durch den Arterienwiderstand bedingt seien. Russell verwarf daher jede Blutdruckmessung, doch stellten Hill und Flack fest, daß seine Ergebnisse auf die Totenstarre der Arterien zurückzuführen waren. Hill und Flack sprachen sich gleich Erlanger und Gibson dahin aus, daß der Widerstand der Arterienwand bei der klinischen Blutdruckmessung eine zu vernachlässigende Größe ausmache. Demgegenüber glaubten Winternitz und Wertheimer aus Modellversuchen an Gummischläuchen von verschiedener Dicke den Schluß ziehen zu können, daß die Kompressibilität der Arterienwand bei den erhobenen Druckwerten eine große Rolle spiele; auch François-Franck äußerte sich in diesem Sinne, doch läßt er den Einfluß des Wandwiderstandes nur für sklerotische Arterien gelten.

Eine Reihe von Autoren hat sich weiterhin mit diesem „Arterienwanddruck" beschäftigt und Versuche zu seiner Bestimmung angestellt. Janeway und Park führten Experimente mit überlebenden Arterien aus und kamen zu dem Ergebnis, daß Atherom keinen Einfluß auf den Wanddruck ausübt,

während dieser durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur deutlich gesteigert werde. Die Autoren meinen aber, daß beim Lebenden der auf solche Weise bedingte Fehler nicht größer als 30 mm Hg sein könne. Macwilliam und Kesson haben diese Angaben bestätigt und hinzugefügt, daß der Wanddruck durch Adrenalin in die Höhe getrieben werde. De Vries-Reilingh suchte den Arterienwanddruck am Menschen mittels des Plethysmographen zu ermitteln und schloß aus diesen Untersuchungen, daß der Wanddruck mit dem Tonus der Arterienwand identisch sei. Der Wanddruck sei an verschiedenen Tagen nicht derselbe, bei Arteriosklerose sei er auffallend niedrig, erhöht dagegen bei Aorteninsuffizienz und Nephritis. Derartige plethysmographische Messungen des Wanddrucks sind allerdings nicht als einwandfrei zu bezeichnen. Überhaupt erscheint uns die Möglichkeit einer Bestimmung des Arterienwanddrucks wenig wahrscheinlich, da diese Größe unseres Erachtens einen Teil des zu messenden arteriellen Drucks ausmacht und daher keinen Messungsfehler darstellen kann. Im Gegenteil, eine Methode, welche den Wanddruck vernachlässigt, wäre unserer Ansicht nach als wenig genau zu bezeichnen.

Um vorstehenden Satz zu beweisen, müssen wir zuerst auf die Frage eingehen, welcher Druck eigentlich durch die Messung des Maximaldrucks nach Riva-Rocci bestimmt wird. Die alte Anschauung, daß diese Druckmessung, wenn auch mit gewissen Fehlern, den Seitendruck in der Aorta angibt, wenigstens ihm parallel läuft, hat einer strengeren Kritik nicht standhalten können. Die Mehrzahl der neueren Autoren (Erlanger, Bing, O. Müller) steht auf dem Standpunkt, daß die gemessene Zahl dem Seitendruck in der Arteria brachialis entspricht. Geigel meint, daß der Enddruck in der Arteria subclavia bestimmt werde. Bing hat seine Auffassung damit begründet, daß sich der Blutdruck bei thermischer Einwirkung auf einen Arm nur in diesem Arm ändert. Allerdings hat Hartz kürzlich Bings Versuchsergebnisse dahin gedeutet, daß die infolge der thermischen Einwirkung auftretende Erschlaffung oder erhöhte Spannung der Gefäßwand zwischen Manschette und palpierendem Finger die Fühlbarkeit der Pulswelle beeinflusse und so eine Fehlerquelle der palpatorischen Meßmethode bedinge, da er mit der oszillatorischen Bestimmungsweise die Druckdifferenz zwischen beiden Seiten nicht immer erhielt. In gleicher Weise erklärt Pal die von ihm bei einigen Hemiplegikern gefundene Verschiedenheit des Blutdrucks zwischen gesunder und gelähmter Seite. Hartz hat neuerlich den Satz aufgestellt, daß die Druckmessung nach Riva-Rocci doch den Seitendruck in der Aorta anzeigt. Wir haben vor kurzem versucht, diese Frage an der Hand einer größeren Beobachtungsreihe zu lösen. Wir konnten gleich anderen Autoren (Hecht und Langstein, Parhon und Papinian, Goldstein, Schrottenbach, Peritz Enebuske) nachweisen, daß bei hemiplegischen Patienten fast regelmäßig eine Erhöhung des Blutdrucks auf der gelähmten Seite anzutreffen ist; diese Druckdifferenz ließ sich bei Anwendung aller Meßmethoden dartun [1]). Auf

[1]) In seltenen Fällen kann die Vasokonstriktion auf der gelähmten Seite so stark werden, daß der Puls vollkommen verschwindet und der Blutdruck nicht meßbar wird, ohne daß anatomische Gefäßveränderungen an den peripheren Arterien vorliegen. Einen solchen Fall hat kürzlich Antoine beschrieben, die Einsicht in eine zweite, identische Kranken-

Grund dieser Erscheinung, welche wir auf einen Reizzustand der Vasomotorenzentren bei Wegfall der Hemmung vom Großhirn bezogen haben, mußten wir uns der Anschauung anschließen, daß die bei der klinischen Blutdruckmessung erhobenen Werte den Seitendruck in der Arteria brachialis anzeigen. Die Differenz zwischen beiden Seiten bei Hemiplegie ist bedingt durch den erhöhten Tonus der Gefäßmuskulatur auf der gelähmten Seite, also durch den „Arterienwanddruck" nach de Vries-Reilingh (vgl. oben). Eine derartige Tonussteigerung kann nicht als „Fehlerquelle" bezeichnet werden, da sie die Ursache der meisten pathologischen Hypertensionen darstellt, wie früher auseinandergesetzt wurde. Denn „das, was wir Blutdruck nennen, ist die vom Herzen erzeugte und durch das Blut übertragene Wandspannung der Arterien" (Nicolai). Auch Geigel sagt, daß mit dem Blutdruck die Gefäßspannung gemessen werde. Die Spannung der Gefäßwand ist aber abhängig vom Tonus der Arterienmuskulatur. Daher ist auch der Blutdruck eine Funktion des Gefäßtonus. Geringe Grade von Tonussteigerung verlaufen nach Pal noch ohne Blutdruckerhöhung.

Im vorstehenden scheint uns bewiesen zu sein, daß der Arterienwanddruck (d. i. der Gefäßtonus) keinen Fehler bei der klinischen Blutdruckmessung verursachen kann, da er einen normalen Bestandteil jener Größe ausmacht, welche man als „Blutdruck" bezeichnet. Für diese Annahme spricht auch der Umstand, daß de Vries-Reilingh eine Erhöhung des Arterienwanddrucks bei Nephritis beschrieben hat; denn bei dieser Erkrankung besteht eben Hochdruck durch erhöhte Gefäßspannung. In gleicher Weise ist die Tatsache zu deuten, daß Macwilliam und Kesson nach Adrenalininjektion ein Ansteigen des Arterienwanddrucks beobachtet haben.

Mit dieser Klarstellung ist die Frage, ob Starre der Arterienwand die Ursache von Fehlerquellen bei der klinischen Blutdruckmessung bilden kann, noch nicht entschieden. Der Umstand, daß Janeway und Park sowie de Vries-Reilingh bei Arteriosklerose niedrigen Wanddruck angetroffen haben, ist nach dem oben Gesagten nicht als beweisend anzusehen.

Es ist jedoch bekannt, daß schwerste Verkalkung der Arterienwand auch bei guter Herzkraft ohne jede Blutdrucksteigerung verlaufen kann. Dies scheint uns in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren (Erlanger, Hill und Flack, Gibson) dagegen zu sprechen, daß durch Starre des Gefäßrohrs ein ins Gewicht fallender Fehler bei der Blutdruckmessung entstehen kann. Wir glauben daher diesen Umstand bei unseren Schlußfolgerungen mit gutem Recht vernachlässigen zu dürfen.

Die Normalwerte für den systolischen Blutdruck bei der von uns angewendeten Methodik werden in allen neueren Publikationen mit 90—120 mm Hg angegeben. Hensen rechnete als normalen Höchstwert 160, doch ist diese Zahl zweifellos zu hoch gegriffen. Manche Autoren (Zadek, Pal, Vaquez, Horner, F. Kisch) stehen auf dem Standpunkt, daß sich Normalzahlen für den Blutdruck nicht aufstellen lassen, da der Blutdruck individuell sehr verschieden ist und die erhobenen Werte daher nur als Verhältniszahlen

---

geschichte verdanken wir einer brieflichen Mitteilung von A. Vogl. Auch Chvostek hat einen derartigen Fall gesehen und in einer Mitteilung von Mathieu und Richard findet sich eine ähnliche Beobachtung.

Bedeutung haben. Eine ähnliche Auffassung wurde kürzlich von Lichtwitz entwickelt, welcher meint, daß der individuelle Grundwert von konstitutionellen Momenten abhängt. Wenn auch eigene Erfahrungen die Richtigkeit einer solchen Anschauung bestätigen, so ist es bei größeren Zusammenstellungen doch nicht möglich, absolute Zahlen vollkommen zu entbehren. Um aber den individuellen Verschiedenheiten möglichst gerecht zu werden, haben wir die normalen Höchstwerte sehr hoch angenommen und betrachten einen Blutdruck von 140 beim Manne und 130 bei der Frau noch als zur Norm gehörig, wenn der Druck nicht bei längerer Beobachtungsdauer auf einen niedrigeren Wert absinkt, ohne daß Anhaltspunkte für pathologischen Druckabfall (Herzschwäche, Vasomotorenlähmung) bestehen. Die subjektive Fehlergrenze haben wir nach Kontrollmessungen durch verschiedene Beobachter als Maximum ± 5 mm Hg erkannt.

Herzfeld berichtet im Jahre 1918, daß die Mittelzahlen für den Blutdruck seit dem Weltkriege abgenommen haben (105 mm Hg gegen 120 mm in der Vorkriegszeit). An unserem klinischen Materiale war diese Erscheinung gleichfalls zu beobachten, doch konnten wir nicht den Eindruck gewinnen, daß infolge der schlechten Ernährungsverhältnisse die Häufigkeit der hypertonischen Zustände eine Verminderung erfahren hätte.

In neuerer Zeit wurde mehrfach die Forderung aufgestellt, daß eine Beurteilung von Hypertensionen sich nur auf die morgens am nüchternen Patienten vorgenommenen Blutdruckmessungen stützen dürfe (Deussing, Addis). Addis hat betont, daß bei nervösen Personen im Laufe des Tages pathologische Erhöhungen des arteriellen Drucks vorkommen, während die Morgenmessung immer normale Zahlen ergibt. Wir können uns dieser Anschauung nicht anschließen, da wir bei Neurasthenikern mit labilem Druck häufig gerade bei der ersten Messung am Morgen auffallend hohe Werte beobachten konnten. Auch bei hypertonischen Patienten waren die am Morgen erhobenen Zahlen manchmal höher als die Werte des Nachmittags. Über die Genese dieser völlig unregelmäßigen Druckschwankungen, welche wir gleich Guth auch bei Individuen mit normalem Blutdruck gesehen haben, lassen sich derzeit keinerlei Angaben machen. Die Annahme, daß der Blutdruck bei manchen Fällen von Hypertension morgens auffallend hoch ist, findet ihre Bestätigung in Beobachtungen von C. Müller, welcher bei einer Reihe derartiger Patienten den Blutdruck während des Schlafes verhältnismäßig stark erhöht antraf. Allerdings hat Müller seine Untersuchungen nicht während des normalen Schlafes, sondern nach Veronalmedikation angestellt, wobei es nicht ausgeschlossen ist, daß das Veronal wie manche Narkotica die Höhe des Blutdrucks beeinflußt; in Tierexperimenten haben Jacobj und Roemer drucksenkende Wirkung des Veronals beobachtet.

Bezüglich der Abgrenzung des Begriffes „Blutdrucksteigerung" muß hier noch eine prinzipielle Feststellung gemacht werden. In vielen Publikationen wird darauf hingewiesen, daß der Blutdruck bei manchen anscheinend völlig gesunden Personen vorübergehend pathologisch hohe Zahlen erreichen kann. Dieser Erscheinung wird aber von den Autoren keine Bedeutung zugemessen, da der kurzdauernde Druckanstieg „durch die Erregung bei der ungewohnten Blutdruckmessung" oder durch ähnliche Momente bedingt sei. Es wird hierbei darauf vergessen, daß derartige „passagere" Blutdrucksteigerungen

bei den meisten Personen, auch bei hochgradig neurasthenischen Individuen, nicht vorkommen. Deshalb scheinen uns auch solche Fälle, bei welchen nur die erste Blutdruckmessung pathologisch hohe Zahlen ergibt, zu den pathologischen Hypertensionen gerechnet werden zu müssen. Mit dieser Annahme soll nicht geleugnet werden, daß starke Erregung auch bei völlig normalen Personen einen Anstieg des Blutdrucks hervorruft; ein solcher Anstieg hält sich aber meist innerhalb enger Grenzen. Bei den früher erwähnten Individuen genügen aber schon Reize, welche für normale unterschwellig sind, um den Blutdruck zu pathologisch hohen Werten zu erhöhen. Der Unterschied zwischen einer solchen psychischen passageren Hypertension und einem dauernden Hochdruck von 250 mm Hg ist der gleiche wie zwischen einer leichten Apizitis mit zeitweiligen Temperaturen von 37,3 oder 37,4 und einer Kontinua von 39—40 bei Pneumonie oder Typhus abdominalis. Trotzdem wird niemand im Zweifel sein, daß beide Affektionen zu den fieberhaften Zuständen zu zählen sind.

Zur pathogenetischen Trennung der verschiedenen Arten von Hochdruck ist vor allem eine länger dauernde klinische Beobachtung notwendig. Bei unseren Fällen wurde die Blutdruckmessung täglich mehrmals, oft in ein- bis zweistündigen Intervallen vorgenommen, um Anhaltspunkte über die Konstanz des Hochdrucks zu gewinnen. Es ist selbstverständlich, daß dem Verhalten des Herzens und der Gefäße besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde, auch die Anamnese lieferte manchmal bemerkenswerte Aufschlüsse. Von Wichtigkeit war es, genau darauf zu achten, ob Anhaltspunkte für eine Nierenerkrankung vorlagen und inwieweit diese mit der Hypertension in Beziehung stand. Zur Beurteilung der Nierenfunktion dienten uns neben der Anwesenheit von Ödemen der genaue Harnbefund, der Wasser- und Konzentrationsversuch nach Volhard, ferner die morphologische und chemische Blutuntersuchung, insbesondere bezüglich des Reststickstoffgehaltes, endlich die Beobachtung des Augenhintergrundes. Naturgemäß wurde auch auf das Vorhandensein anderer Zustände geachtet, welche in Beziehung zu den hohen Blutdruckwerten stehen konnten (Cerebralprozesse, vor allem apoplektische Insulte, Diabetes mellitus, Klimakterium usw.).

Es wurde früher ausgeführt, daß wir der Lokalisation des drucksteigernden Reizes eine große Bedeutung für die Einteilung der Hypertensionen zumessen. Wir mußten daher darauf bedacht sein, bei den einzelnen Fällen Erscheinungen festzustellen, welche Anhaltspunkte für den Sitz des Hochdrucks bieten konnten. Es zeigte sich, daß diesem Zwecke am besten genaue Beobachtungen des Blutdrucks nach bestimmten Eingriffen entsprachen, Versuche, welche man vielleicht als „Experiment am Menschen“ den unzähligen und vielgestalteten Tierversuchen gegenüberstellen könnte. Wir haben schon erwähnt, daß gerade bei Versuchen, welche die Erkenntnis nervöser Regulierungsvorgänge, wie es ja Änderungen des Blutdrucks sind, zum Ziele haben, Tierexperimente nur ganz allgemeine Aufschlüsse geben können; denn die nervösen Regulierungsvorgänge sind in der aufsteigenden Tierreihe mit dem wachsenden Einfluß des Großhirns und besonders der Hirnrinde großen Veränderungen unterworfen, was schon aus der Tatsache hervorgeht, daß ein Kaninchen an Hirnanämie zugrunde geht, wenn es einige Zeit in aufrechter Stellung festgehalten wird (Nicolai). Daher muß den Versuchen

am Menschen eine größere Bedeutung zugemessen werden als den Tierexperimenten, um so mehr als es bis jetzt noch niemals in einwandfreier Weise gelungen ist, beim Tier dauernde Blutdrucksteigerung zu erzielen. Allerdings kann gegen die „Experimente am Menschen“ eingewendet werden, daß sie nur in beschränktem Umfange möglich sind, insoweit nämlich keinerlei Schädigung oder Gefahr für die betreffenden Individuen aus den Versuchen erwachsen können, ferner daß aus dem gleichen Grunde nur geringfügige Eingriffe mit verhältnismäßig schwacher Wirkung vorgenommen werden können. Trotzdem lassen sich aus derartigen Eingriffen bis zu einem gewissen Grad Schlüsse ableiten, wie in nachfolgendem gezeigt werden wird.

Bei allen Versuchen wurde in der Weise vorgegangen, daß zunächst vor dem Eingriffe die Höhe des Blutdrucks bestimmt wurde, wobei darauf geachtet wurde, daß die Erregung und Angst nicht den Blutdruck beeinflusse, was den Ablauf des Versuches getrübt hätte. Zu diesem Zwecke erfolgte die erste Messung meist in einem Zeitpunkte, in welchem der Patient von dem bevorstehenden Eingriffe noch nichts wußte. Die Blutdrucksteigerung infolge der Erregung erreichte übrigens nur in einer kleinen Minderzahl von Fällen eine Höhe, welche den Ausfall des Versuches beeinträchtigt hätte, wie aus zahlreichen Kontrollversuchen mit vorgespiegelten oder wirkungslosen Eingriffen hervorging. Nach dem Eingriff wurde die Höhe des Blutdrucks sofort neuerlich bestimmt und die Messung durch mindestens eine Stunde, anfangs in Intervallen von 1—2 Minuten, später von 5—10 Minuten wiederholt. Durch die Aneinanderreihung der gewonnenen Zahlen ließen sich Kurven konstruieren, aus welchen die Änderungen des Blutdrucks klar zu ersehen waren.

Da in der Frage nach der Lokalisation des blutdrucksteigernden Reizes die Abtrennung der „zentralen“ von den „peripheren“ Hypertensionen den wichtigsten Punkt bildet, so haben wir vor allem nach einem Eingriff gesucht, welcher das Vasomotorenzentrum beeinflußt. Einen solchen Eingriff stellt die Lumbalpunktion dar. Wir haben seinerzeit nachgewiesen, daß durch die Lumbalpunktion eine geringfügige Erregung des Vasomotorenzentrums gesetzt wird. Dieser schwache Reiz wird nur dann offenkundig, wenn sich das Gefäßzentrum im Zustande erhöhter Erregbarkeit befindet, und äußert sich dann in einem mehr oder weniger hochgradigen Anstieg des Blutdrucks unmittelbar nach der Lumbalpunktion. Eine derartige erhöhte Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums haben wir bei allen Cerebralprozessen angetroffen, welche mit manifester oder latenter Hirndrucksteigerung verlaufen. Unter Bezugnahme auf den von Meynert betonten Antagonismus zwischen Hirnrinde und subcorticalen Zentren haben wir angenommen, daß bei Schädigung des Cortex durch den erhöhten Cerebrospinaldruck die von den übergeordneten in der Hirnrinde gelegenen Zentren ausgehende Hemmung wegfällt, woraus eine gesteigerte Reizbarkeit der tieferliegenden Vasomotorenzentren resultiere.

In einer späteren Arbeit [1]) konnte aus Untersuchungen an Hemiplegikern erwiesen werden, daß der Angriffspunkt für den Anstieg des Blutdrucks nach

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 10. Dort wurde gezeigt, daß der Anstieg des Blutdrucks unmittelbar nach der Lumbalpunktion bei Hemiplegikern auf der gelähmten Seite ausbleibt, wenn der Herd in der Nähe der Stammganglien zu suchen ist. Bei pontinen Herden fehlt der Druckanstieg auf beiden Seiten (Verlauf der beiderseitigen Vasomotorenbahnen im Pons knapp nebeneinander, nahe der Mittellinie).

der Lumbalpunktion in dem beim Menschen bis dahin noch hypothetischen Gefäßzentrum zu suchen sein dürfte, welches nach den Tierexperimenten von Aschner, Karplus und Kreidl, Müller und Glaser in der Gegend der Stammganglien, im Hypothalamus gelegen ist.

Die gleiche erhöhte Erregbarkeit des erwähnten Gefäßzentrums wie bei Cerebralprozessen ließ sich bei einer Reihe von Patienten mit sog. „essentieller Hypertonie" nachweisen, bei welchen keine Zeichen für eine Steigerung des Hirndrucks bestanden. Als Ursache des Druckanstiegs nach der Lumbalpunktion in diesen Fällen glaubten wir gleichfalls eine Schädigung des Cortex annehmen zu müssen, welche für einen Teil der Fälle durch Sklerose der Hirngefäße bedingt sein könnte. Für die Genese der vor dem Eingriff bestehenden Hypertension ist diese Erscheinung allerdings nicht ohne weiteres zu verwerten. Doch kann der Druckanstieg nach Lumbalpunktion bei hypertonischen Patienten im Verein mit anderen Symptomen zur Diagnose einer zentralen Hypertension herangezogen werden, wenn keine Anhaltspunkte für Hirndruck oder organische Gehirnveränderungen vorliegen.

Hingegen ergaben uns Beobachtungen an anderen Fällen von Hochdruck ein völlig verschiedenes Verhalten des Blutdrucks nach der Lumbalpunktion. Hier erfolgte sofort oder bald nach dem Eingriff ein starker Abfall des Blutdrucks, dessen Werte in manchen Fällen die Norm erreichten. Ein derartiges Verhalten scheint uns mit Sicherheit darauf hinzuweisen, daß in diesen Fällen die Hypertension auf einen Reizzustand des Vasomotorenzentrums zurückzuführen ist, daß also hier der Sitz des blutdrucksteigernden Reizes zentral gelegen ist. Denn der starke Abfall des Blutdrucks im Anschluß an die Lumbalpunktion im Gegensatz zu Personen mit normalen Druckwerten und zu den übrigen Hypertensionen kann kaum anders gedeutet werden, als daß die Lumbalpunktion einen entlastenden oder entgiftenden Eingriff darstellt, wobei die vasotonisierende Substanz vielleicht im Liquor zu suchen wäre.

Welcher von beiden Möglichkeiten die größere Bedeutung zukommt, ist nicht von vornherein klar zu ersehen. In der Literatur finden wir beide Anschauungen vertreten, allerdings wurde bisher die Lumbalpunktion fast ausschließlich zur Bekämpfung des Hochdrucks bei Urämie herangezogen. In früherer Zeit wurde der Effekt der Lumbalpunktion bei diesem Zustande sehr verschieden beurteilt, von Kaupe, Leube, Seiffert, Marie und Guillain u. a. als günstig, von Stadelmann als wirkungslos bezeichnet. Einige Autoren, darunter Straus, Fürbringer, Rieken, berichteten sogar über Mißerfolge. In diese verwirrende Divergenz der Befunde brachten die Angaben von Volhard und Frey Klärung, welche nachwiesen, daß die Lumbalpunktion nur bei der eklamptischen oder — wie Frey sie nennt, cerebralen — Form der Urämie von gutem Einfluß sei. Volhard betont die drucksenkende Wirkung des Eingriffes. Er steht aber gleich Pal, Anglada und Mestrezat auf dem Standpunkt, daß die Besserung des Zustandes auf rein mechanischem Wege erfolge, indem die Herabsetzung der intrakraniellen Spannung die Zirkulation im Gehirn verbessere. Pal zieht den gleichen Mechanismus auch für die depressorische Wirkung der Lumbalpunktion bei manchen cerebralen Gefäßkrisen mit Dyspnoe in Betracht. Gegenüber den genannten Autoren nehmen Carrière, Eskuchen, Plehn und Munk an, daß die Lumbalpunktion bei allen Formen

von Urämie eine Entgiftung des Gehirns herbeiführe. Carrieu und Frey machen beide Faktoren verantwortlich.

Der Reizzustand des Vasomotorenzentrums in unseren Fällen mit starkem Druckabfall nach der Lumbalpunktion muß nicht durchwegs dieseble Ursache haben. Er kann bei den einen auf mechanischem Wege durch Hirndrucksteigerung, bei den anderen durch toxische pressorische Stoffe bedingt sein.

Solche Stoffe können dem Zentrum auf dem Blutwege oder auf dem Wege des Liquor cerebrospinalis zugeführt werden. Ein Reizzustand des Gefäßzentrums wird aber, wie früher erörtert wurde, auch durch reflektorische Vorgänge ausgelöst werden können. In diesem Falle dürfte jedoch der Reizzustand durch die Lumbalpunktion nicht wesentlich beeinflußt werden, hier wird dieser Eingriff daher keine erhebliche Senkung des Blutdrucks im Gefolge haben.

Wie oben erwähnt wurde, fand sich in einer Anzahl von Fällen vor dem starken Druckabfall nach der Lumbalpunktion eine Erhebung des Blutdrucks, welche wir in Analogie zu den oben beschriebenen Erscheinungen auf eine erhöhte Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums beziehen mußten. Es scheint zunächst schwer vereinbar, daß diese erhöhte Erregbarkeit des Gefäßzentrums nicht in allen Fällen zu beobachten war, bei welchen aus dem starken Druckabfall ein Reizzustand dieses Zentrums erschlossen wurde. In der menschlichen Pathologie sind aber unschwer Belege dafür zu finden, daß Reizzustand und erhöhte Erregbarkeit keineswegs immer Hand in Hand gehen müssen; es braucht nur auf die sog. Anaesthesia dolorosa hingewiesen zu werden. Außerdem handelt es sich in unserem Falle wahrscheinlich gar nicht um dieselben Zentren. Es wurde oben gezeigt, daß für den Druckanstieg nach der Lumbalpunktion das Vasomotorenzentrum im Hypothalamus verantwortlich sein dürfte, welches sich bei Schädigung des Cortex im Zustande erhöhter Erregbarkeit befindet. Andererseits scheinen uns die bei Hemiplegien vorhandenen Differenzen des Blutdrucks zwischen beiden Seiten zugunsten der gelähmten Seite auf Tonussteigerungen in den tiefer liegenden (bulbären) Gefäßzentren bezogen werden zu müssen, da sie auch bei pontinen Herden angetroffen werden. Es ist also sehr wohl möglich, daß die oben erwähnten Reizzustände, welche zweifellos in Tonussteigerungen bestehen, gleichfalls in den bulbären Zentren lokalisiert sind, während die erhöhte Erregbarkeit auf die subcorticalen (im Hypothalamus gelegenen) Zentren beschränkt ist.

Von großer Bedeutung waren Beobachtungen des Blutdrucks vor und nach einem Aderlaß. Über den therapeutischen Wert einer Blutentziehung bei Krankheitszuständen, welche mit Hochdruck einhergehen, liegt eine große Reihe von Literaturangaben vor. Besonders Pal hat die blutdrucksenkende Wirkung dieses Eingriffes bei passageren Hypertensionen (Gefäßkrisen) hervorgehoben, doch ist dieser Effekt nach Vaquez und Geisböck nur von kurzer Dauer. Plehn, Alder, Bahard und Petit sahen nach Venae punctio immer starken Abfall des Blutdrucks, während andere Autoren den Aderlaß erfolglos anwandten (Veil u. a.). Große Aderlässe (300 ccm) haben nach Buttermann auch bei Personen mit normalem Blutdruck leichte depressorische Wirkung. Goldscheider meint, daß bei Hypertension auf psychoneurotischer Grundlage eine Blutentziehung nicht angebracht sei. Über den Mechanismus der Drucksenkung nach Aderlaß finden wir nur bei wenigen Autoren Anhaltspunkte.

Volhard, welcher diesen Eingriff besonders zur Bekämpfung der Extrasteigerung des Blutdrucks bei eklamptischer Urämie empfiehlt, hält die Wirkung für eine rein mechanische, durch Entlastung des Kreislaufs bedingte; daneben käme noch Herabsetzung der Viscosität in Frage. Pal nimmt einen ähnlichen Mechanismus an. Neben diesem Faktor legt Walko zur Erklärung der Wirkungsweise des Aderlasses bei Urämie großes Gewicht auf die Herabsetzung des Gefäßkrampfes im Zentralnervensystem und in der Niere. Für letzteres Moment treten auch Jehle und Alder ein. Plehn steht in Anlehnung an die alten Anschauungen von der „blutreinigenden" Wirkung des Aderlasses auf dem Standpunkt, daß Entgiftung des Blutes den Blutdruck herabsetzt. Veil hat nachgewiesen, daß die sich bei „essentieller Hypertonie" findende abnorm hohe Konzentration des Blutes und Blutserums durch den Aderlaß eine Verminderung erfährt; allerdings konnte Richter in Tierversuchen bei experimenteller Urämie durch Blutentziehung keine Herabsetzung der osmotischen Blutkonzentration erzielen.

In unseren Versuchen konnte nach dem Aderlaß nur in äußerst seltenen Fällen ein dauernder Abfall des Blutdrucks beobachtet werden, trotzdem manchmal recht beträchtliche Mengen Blut (bis 500 ccm) entnommen wurden. Dagegen sahen wir bei einer Reihe von Patienten vorübergehende Drucksenkung unmittelbar nach dem Aderlaß; der Druckabfall erreichte oft ansehnliche Grade (bis 65 mm Hg), ohne daß Kollapserscheinungen aufgetreten wären. Bei anderen Kranken blieb der Blutdruck nach der Blutentziehung völlig unverändert. Die meisten Beobachtungen stützen sich auf Entnahme von 100 ccm Blut; auch hier zeigte sich bei den einzelnen Fällen ein sehr verschiedenes Verhalten des Blutdrucks.

Es fragt sich, wie das Vorhandensein oder Fehlen eines vorübergehenden Druckabfalls nach Aderlaß für die Erkennung der Pathogenese des Hochdrucks verwertet werden kann. Theoretisch könnte die Senkung des Blutdrucks auf Entlastung des Kreislaufs, auf Entgiftung oder auf reflektorische Gefäßerweiterung bezogen werden. Unsere Erfahrungen an gegen 60 hypertonischen Patienten scheinen uns zunächst gegen die letzterwähnte Möglichkeit zu sprechen. Denn falls dem Aderlaß eine reflektorische Gefäßerweiterung folgen würde, so müßte man annehmen, daß diese Erweiterung bei allen Hypertensionen zutage trete, bei welchen der Regulationsmechanismus intakt ist. Es dürfte daher die Blutdrucksenkung nach Blutentziehung nur dann ausbleiben, wenn die Regulationstätigkeit der Vasomotoren versagt, das ist nach unseren früheren Ausführungen vor allem bei anatomischer Verengerung (Sklerose) der Arteriolen. Wir vermißten jedoch den Druckabfall nach Aderlaß unter anderem bei allen akuten und chronischen Nephritiden, bei welchen keine urämischen Erscheinungen bestanden; es liegen auch in der Literatur zahlreiche Angaben darüber vor, daß die Venae punctio in diesen Stadien der Nephritis ohne Wirkung auf den Blutdruck ist (Veil, Volhard). Da in den Fällen von akuter Nephritis bei jugendlichen Individuen Sklerose der Arteriolen als ausgeschlossen gelten kann, so sprechen diese Beobachtungen gegen die Annahme, daß die Drucksenkung nach Aderlaß auf reflektorischem Wege zustande kommt. Wäre dies der Fall, so müßte sich der depressorische Effekt am stärksten bei den Nephritiden äußern, da sich die Gefäßerweiterung nach Jehle besonders an den Nierengefäßen zeigt.

Entlastung des Kreislaufs kann als Ursache des Druckabfalls nach Aderlaß nur für die Fälle in Frage kommen, bei welchen die Hypertension durch Plethora bedingt ist. Wir haben früher ausgeführt, daß Vermehrung der Blutmenge nur als Hilfsfaktor an der Entstehung von Blutdrucksteigerung beteiligt sein dürfte, wenn außerdem Störungen in der Regulation des Blutdrucks bestehen. Unter solchen Verhältnissen, welche unseres Erachtens sehr selten vorkommen dürften, müßte die Erniedrigung des Blutdrucks nach Blutentziehung auf die Entlastung des Kreislaufs bezogen werden. Viel häufiger wird diese Erscheinung aber auf die Entfernung toxischer, vasotonisierender Substanzen aus dem Blut zurückgeführt werden müssen. In diesem Sinne scheint uns besonders die meist nur ganz kurzdauernde Drucksenkung nach dem Aderlaß zu sprechen; denn die Verminderung der pressorischen Substanzen im Blut kann nur ganz kurze Zeit andauern, während Entlastung des Kreislaufs durch Verminderung der Blutmenge sich in länger anhaltender Drucksenkung äußern würde. Wir glauben daher annehmen zu dürfen, daß in der Mehrzahl der Fälle, bei welchen nach einem Aderlaß von 100 ccm ein starker Druckabfall (von mehr als 30 mm Hg) erfolgte, die Hypertension durch toxische, vasotonisierende Stoffe bedingt ist, welche sich im Blute vorfinden. Natürlich sagt aber diese Erscheinung nichts über den Angriffspunkt dieser pressorischen Substanzen, nämlich über die Frage, ob die angenommenen Stoffe das Vasomotorenzentrum oder die peripheren Endapparate in Erregung setzen.

Neben der Lumbalpunktion und dem Aderlaß wurde zu den „Experimenten am Menschen" noch eine Reihe von Injektionen verschiedener Medikamente herangezogen, welche geeignet waren, den Blutdruck zu beeinflussen, ohne den Patienten Schaden zuzufügen. Der Vorgang war in allen Fällen der gleiche: Beobachtung des Blutdrucks vor und nach dem Eingriff und Wiederholung der Druckmessung durch eine Stunde in möglichst kurzen Intervallen. Es kamen zur Verwendung: Subcutane Injektion von Coffein, Adrenalin, Pituitrin, Extrakt aus dem Hypophysenvorderlappen, Atropin, Strychnin, Troparin, Morphin, Pilocarpin, Natrium nitrosum; intravenöse Injektion von Harnstoff, Afenil, Natrium silicicum und Strophanthin; endlich Inhalation von Amylnitrit. Nicht bei allen diesen Eingriffen wurden Ergebnisse erzielt, welche für die Erkennung der Genese von Hypertensionen verwertet werden konnten. Doch ließen sich bei einer Reihe dieser Versuche Erscheinungen beobachten, welche im Zusammenhang mit dem Verhalten des Blutdrucks nach der Lumbalpunktion und nach Aderlaß und unter Berücksichtigung der tierexperimentellen und klinischen Literatur über die Wirkung dieser Medikamente unserem Zwecke dienstbar gemacht werden konnten. Es muß jedoch schon an dieser Stelle betont werden, daß die Ergebnisse keine vollständig eindeutigen waren und von uns daher auch nur mit großer Vorsicht zur Deutung der Pathogenese von Blutdrucksteigerungen herangezogen wurden. Bei der geringen Dosierung, auf welche wir uns aus Rücksicht für die Patienten beschränken mußten, kann es nicht wundernehmen, daß von einem Untersucher keine völlige Klärung dieser Frage erzielt werden konnte. Es soll daher in folgendem vor allem eine Richtung für künftige Untersuchungen gewiesen werden.

Die besten Aufschlüsse wurden mit der subcutanen Injektion von Coffein erhalten, welches als Coffeinum natrio-benzoicum in der gewöhnlichen Dosierung

von 0,25 g verabreicht wurde. Über Beeinflussung des Blutdrucks durch diesen Eingriff liegen nur spärliche Literaturangaben vor. Hensen fand nach Coffeininjektion bei manchen Personen einen Anstieg des Blutdrucks, Schüle und Geisböck haben dagegen jede Druckänderung vermißt. Neuerdings betont Enesco, daß Coffein bei Patienten mit Hochdruck einen Druckanstieg bewirke. In unseren Versuchen, welche sich auf etwa 80 Individuen erstreckten, war in einer Reihe von Fällen unmittelbar nach der Coffeininjektion ein Anstieg des Blutdrucks zu beobachten, welcher nach den tierexperimentellen Erfahrungen der Pharmakologen (Gottlieb-Meyer u. a.) auf zentrale Vasokonstriktorenreizung zu beziehen ist. Da der Druckanstieg bei normalen Kontrollfällen und bei einer Reihe hypertonischer Patienten vermißt wurde, so liegt die Annahme nahe, daß die zentrale Erregung bei den verwendeten kleinen Dosen nur dann zutage tritt, wenn das Vasomotorenzentrum sich im Zustande erhöhter Erregbarkeit befindet. Für eine solche Auffassung spricht auch der Umstand, daß der Druckanstieg nach Coffeininjektion sich zumeist bei jenen Fällen vorfand, bei welchen wir schon aus dem Verhalten des Blutdrucks nach Lumbalpunktion eine erhöhte Erregbarkeit des Gefäßzentrums erschlossen hatten. Ferner war die gleiche Erscheinung bei Cerebralprozessen mit Hirndrucksteigerung, aber normalen Blutdruckwerten zu beobachten, bei welchen wir in einer früheren Untersuchungsreihe gleichfalls eine gesteigerte Reizbarkeit des Vasomotorenzentrums angenommen haben. Der zentrale Angriffspunkt der Coffeinwirkung war endlich aus der Tatsache zu ersehen, daß bei Hemiplegikern der Druckanstieg nach Coffeininjektion gleichwie der Anstieg nach Lumbalpunktion auf der gelähmten Seite ausblieb (vgl. S. 336, Anmerkung). Bei hypertonischen Patienten war der Parallelismus in dem Verhalten des Blutdrucks nach Lumbalpunktion und Coffeininjektion allerdings nicht in allen Fällen vorhanden. Wir haben einige Fälle beobachtet, bei welchen der vorübergehende Druckanstieg nur nach der Coffeininjektion auftrat; auch das umgekehrte Verhalten wurde einige Male angetroffen. Diese scheinbare Unstimmigkeit unserer Befunde ist wohl in der Weise zu deuten, daß die erhöhte Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums, welche bei hypertonischen Zuständen nach unseren früheren Ausführungen auf Gefäßveränderungen und konsekutive Zirkulationsstörungen im Cortex zurückzuführen sein dürfte, nicht immer in derselben Intensität vorhanden, sondern Schwankungen unterworfen ist. Der Druckanstieg findet sich vielleicht nur bei ausgesprochen erhöhter Erregbarkeit des Gefäßzentrums, und die gelegentlichen Unterschiede in den Befunden bieten daher nichts Verwunderliches, zumal die beiden erwähnten Eingriffe mit Rücksicht auf die Patienten oft um mehrere Tage bis Wochen auseinander liegen mußten. Jedenfalls stellt die Lumbalpunktion den schwereren Eingriff dar, welcher auch bei geringer Steigerung der Erregbarkeit von Einfluß sein könnte. Zur Klärung der geschilderten Differenzen käme möglicherweise auch der Umstand in Betracht, daß der einerseits durch die Lumbalpunktion, andererseits durch die Coffeininjektion gesetzte Reiz nicht notwendigerweise an demselben Gefäßzentrum angreifen muß; bis jetzt konnten wir jedoch keinen sicheren Anhaltspunkt für eine derartige Auffassung gewinnen.

Bei einer Anzahl von Patienten mit Hochdruck wurde im Gefolge der Coffeininjektion nach dem Druckanstieg oder auch ohne diese Erscheinung ein Abfall

des Blutdrucks beobachtet, welcher einige Male bis 30 mm Hg und darüber betrug. Die Deutung dieses Befundes ist schwierig. Es muß daran erinnert werden, daß dem Coffein neben der zentral vasokonstriktorischen eine peripher angreifende gefäßerweiternde Wirkung zukommt, welche sich aber nur auf einzelne Gefäßgebiete (Nieren-, Coronar-, Hirngefäße) erstreckt. Besonders in den Hirngefäßen ruft Coffein eine direkte Herabsetzung des Tonus hervor (Wiechowski). Der Abfall des Blutdrucks nach Coffeininjektion scheint uns daher am besten so erklärt werden zu können, daß durch den vermehrten Blutzufluß zum Gehirn ein im Vasomotorenzentrum bestehender Reizzustand eine Verminderung erfährt. Diese Annahme ist nicht unwahrscheinlich, da es bekannt ist, daß Anämie des Gefäßzentrums zu Blutdrucksteigerung führt (S. Mayer, Cushing, Roy und Sherrington). Das Auftreten einer starken Drucksenkung nach Coffeininjektion spricht daher unseres Erachtens für die zentrale Genese einer bestehenden Hypertension; diese Auffassung wird noch gestützt durch die Tatsache, daß in der Mehrzahl der Fälle das Verhalten des Blutdrucks nach Coffeininjektion und nach Lumbalpunktion ein gleichsinniges war.

Aus diesen Erwägungen geht hervor, daß das Vorhandensein oder Ausbleiben des Druckabfalls nach probatorischer Coffeininjektion unter Umständen für die Lokalisation des drucksteigernden Reizes zu verwenden ist.

Bei einer großen Anzahl hypertonischer Patienten wurde eine subcutane Injektion von Adrenalin (Tonogen Richter in der Dosis von 1 ccm entsprechend 0,001 g Adrenalin) vorgenommen. Über diesen Eingriff sind in der Literatur viele Angaben zu finden, doch haben nur wenige Autoren die probatorische Adrenalininjektion bei Hochdruck angewendet. Clough fand bei hypertonischen Individuen immer starke Reaktion (d. h. starken Anstieg des Blutdrucks) im Gegensatz zu Personen mit normalem Blutdruck. Wir konnten uns gleich Billigheimer nicht von der Richtigkeit dieser Angabe überzeugen, sondern sahen sowohl bei Personen mit normalen Druckwerten wie bei Hypertension ein sehr verschiedenes Verhalten des Blutdrucks nach der Adrenalininjektion, bald starken Druckanstieg, bald schwache Reaktion. Dresel hat angenommen, daß die Verschiedenheit der Reaktionen vom Zustande des vegetativen Nervensystems abhängig sei, und zwar soll geringer Druckanstieg auf Adrenalin bei Vagotonie, starker dagegen bei Sympathicotonie vorkommen. Eine ähnliche Anschauung war schon seinerzeit von Eppinger und Heß ausgesprochen worden; demgegenüber hat jedoch kürzlich Lehmann betont, daß durch die probatorische Adrenalininjektion keine Aufschlüsse über den Tonus des vegetativen Nervensystems zu erhalten sind, und Arnoldi und Leschke konnten nachweisen, daß die Stärke der Reaktion vom Ernährungszustand des Individuums abhängig ist. In diesem Sinne sprechen auch Angaben von Sanguinetti, daß der Druckanstieg nach Adrenalin bei demselben Falle zu verschiedenen Zeiten einmal stark, ein anderes Mal gering sein könne. Unsere etwa 50 Fälle umfassenden Beobachtungen an Hypertonikern ergaben völlig verschiedene Reaktionen, ganz unabhängig von der Art der Erkrankung, so daß wir aus dem Verhalten des Blutdrucks nach Adrenalininjektion keinen Schluß auf die Genese der Hypertension ziehen konnten. Wir haben schon andernorts der Anschauung Ausdruck gegeben, daß die Differenz

in der Höhe des Druckanstiegs nach Adrenalin möglicherweise in konstitutionellen Momenten gelegen sein dürfte.

In einigen Fällen sahen wir an Stelle oder auch im Gefolge des Druckanstiegs nach Adrenalininjektion eine mehr oder weniger deutliche Verminderung des Blutdrucks, meist bei hochbejahrten Personen, wie dies schon von H. Schlesinger und Arnstein beschrieben wurde. Eine sichere Deutung läßt diese Erscheinung nicht zu.

Das Verhalten des Blutdrucks nach Pituitrininjektion wurde nur bei einer ziemlich kleinen Anzahl von Fällen untersucht. In Übereinstimmung mit der in der Literatur für das Tier beschriebenen tonisierenden Wirkung des Pituitrins konnten wir bei normaler Dosierung (1 Ampulle entsprechend 0,1 g frischer Substanz) an hypertonischen Patienten regelmäßig einen mäßigen Anstieg des Blutdrucks nach subcutaner Injektion beobachten. In einigen Fällen war der Druckanstieg allerdings sehr gering. Die wechselnde Intensität der Reaktion beim Menschen wird schon von Houssay und Porak erwähnt. Die Zahl unserer Injektionen ist zu gering, um irgendwelche greifbare Anhaltspunkte zu bieten, aus welchen die Differenz der Reaktionen erklärt werden könnte. Porak glaubt die Verschiedenheit der Präparate dafür verantwortlich machen zu müssen.

Extrakte aus dem Vorderlappen der Hypophyse bewirken beim Tier einen Abfall des Blutdrucks (Falta und Ivcovic, Halliburton, Candler und Sikes, Jacobson). Nach Borchardt sind sie ohne Effekt auf den Blutdruck. Bei unseren Injektionen[1]) zeigte sich stets ein Abfall des Blutdrucks, welcher bei Hypertension im allgemeinen deutlicher ausgeprägt war als bei Personen mit normalen Druckwerten. Manchmal ging der Drucksenkung ein leichter Anstieg voraus. Auch diese Injektionen erbrachten keine für die Differentialdiagnose von Hypertensionen verwertbaren Ergebnisse.

Bessere Erfolge hatten wir mit der subcutanen Injektion von Atropin (Atropin. sulfur. 0,001 g). Bei diesen Versuchen beobachteten wir meistens einen leichten Anstieg des Blutdrucks unmittelbar nach der Injektion, und zwar unabhängig von der etwas später auftretenden Tachykardie. Dieser Druckanstieg ist wohl auf die zentral erregende Wirkung des Atropins zu beziehen (Gottlieb und Meyer). A. Fraenkel fand in identischen Versuchen an normalen Personen keine Drucksteigerung nach der Atropininjektion. Auf den Druckanstieg folgte in unseren Fällen stets ein mehr oder weniger starker Abfall des Blutdrucks, welcher mit F. Pick auf periphere Vasomotorenlähmung bezogen werden kann. Bei einigen Patienten war diese Drucksenkung sehr gering oder ganz fehlend. Wir glauben diese Erscheinung dahin deuten zu müssen, daß hier die Hypertension durch anatomische Veränderungen der Arteriolen bedingt war, so daß die Lähmung der Vasomotoren den Blutdruck nicht beeinflussen konnte. Denn bei diesen Fällen waren auch andere Symptome dafür vorhanden, welche auf die „anatomische“ Natur des Hochdrucks hinwiesen (große Konstanz des Blutdrucks, rigide Gefäße usw.).

Subcutane Injektion von 0,004 g Strychninum nitricum, einer Dosis, welche bei Personen mit normalem Blutdruck keine deutliche Druckänderung

[1]) Wir verwendeten ein Präparat aus dem Vorderlappen von Rinderhypophysen, welches uns Herr Prof. E. Freund (Wien) in liebenswürdiger Weise überließ. Auch an dieser Stelle sei hierfür der wärmste Dank ausgesprochen.

hervorruft (Neisser, Frey, Schiffner), hatte bei einer Reihe hypertonischer Patienten deutliche tonisierende Wirkung. Der Blutdruck erhob sich um 20 mm Hg und mehr. Bei anderen Fällen mit Hochdruck trat dagegen ein manchmal recht erheblicher Abfall des Blutdrucks ein. Da dem Strychnin eine elektive Wirkung auf die Nervenzentren zukommt (Gottlieb und Magnus u. a.), so kann der Druckanstieg nach Strychnininjektion unserer Ansicht nach dafür verwertet werden, daß die Blutdrucksteigerung in diesen Fällen zentraler Genese ist. Denn die von uns verabfolgte, für normale Menschen unterschwellige Dosis wird an einem im Reizzustand befindlichen Zentrum schon einen manifesten Effekt haben können. Unsere Auffassung hat um so mehr Wahrscheinlichkeit, als in den Fällen mit Druckanstieg nach Strychnininjektion auch andere Erscheinungen dafür sprachen, daß die betreffenden Hypertensionen zentralen Ursprungs sind (Druckabfall nach Lumbalpunktion und Coffeininjektion, Anamnese usw.).

Verminderung des Blutdrucks nach Strychnininjektion wurde bei solchen Patienten angetroffen, bei welchen wir aus den übrigen Symptomen einen peripheren Angriffspunkt für den tonisierenden Reiz annehmen mußten. Für diesen Druckabfall können wir vorläufig keine Erklärung geben, da die Strychnininjektion bisher nur an einer verhältnismäßig kleinen Zahl von Fällen (etwa 20) erprobt werden konnte.

Es wurde ferner versucht, den Blutdruck bei Hypertonikern durch intravenöse Injektion von Harnstoff zu beeinflussen, und zwar wurden entweder 20 ccm einer 5$^0/_0$igen Lösung von Urea oder eine Ampulle Afenil (Calciumharnstoff) injiziert. Diese Stoffe wurden deshalb verabreicht, weil zahlreiche Tierexperimente vorliegen, welche die tonisierende Wirkung des Harnstoffs dartun (Ustimowitsch, Ewald, Litten, Backman). Am Menschen haben Doll und Siebeck nach Zufuhr von Urea per os manchmal ein Ansteigen des Blutdrucks beobachtet, allerdings ausschließlich bei Nephritiden. Der Angriffspunkt des Harnstoffs soll nach Cavazzani und F. Moritz zentral gelegen sein, doch hat neuerdings Frey gezeigt, daß Urea den Blutdruck durch Reizung der peripheren Gefäßnervenendigungen auf reflektorischem Wege in die Höhe treibt. Unsere Versuche erstrecken sich nur auf 15 Fälle, doch geht schon aus diesen spärlichen Beobachtungen hervor, daß die Injektion von Urea nicht bei allen Patienten mit Hochdruck einen Anstieg des Blutdrucks hervorruft. Möglicherweise ist diese Erscheinung aber auf die geringe Injektionsmenge (1 g Urea) zurückzuführen. Bei einigen Individuen sahen wir einen deutlichen Abfall des Blutdrucks nach Harnstoffinjektion. Für die Genese und Differentialdiagnose der Hypertensionen lassen sich aus diesen Beobachtungsergebnissen bisher keine Schlüsse ableiten.

Nach Riegel und Külbs tritt auf Pilocarpininjektion ein Abfall des Blutdrucks ein, welcher auf einer Lähmung der peripheren Gefäßnervenendigungen zu beziehen ist (O. Kahler und Soyka, Leyden). J. Bauer sah jedoch nach Pilocarpininjektion am Menschen manchmal einen leichten Druckanstieg. Wir injizierten bei einigen Hypertonikern 0,01 g Pilocarpin. hydrochlor. subcutan und erzielten oft recht erhebliche Blutdruckverminderung, doch ist die Pilocarpinwirkung ein allzu komplexer Vorgang, um sie zu differentialdiagnostischen Schlüssen verwerten zu können.

Die Beeinflussung des Blutdrucks durch Anwendung von Nitriten ist eine lange bekannte Erscheinung. Schon Riegel hatte nachgewiesen, daß die Gefäßwand durch Amylnitrit gelähmt wird, und viele spätere Autoren haben die depressorische Wirkung dieses Stoffes, ferner von Nitroglycerin und von Natrium nitrosum bestätigt (Roßbach, Edel, Vaquez, Fellner, Dmitrenko, Rosin, Richard, Pal). Nur Geisböck und Rutkewitsch sahen nach Zufuhr von Natrium nitrosum keine Drucksenkung. Zu unseren Versuchen wurde entweder Inhalation von drei Tropfen Amylnitrit verwendet oder subcutane Injektion von 0,02 g Natrium nitrosum, wie es kürzlich von H. Schlesinger zur Behandlung der Claudicatio intermittens empfohlen wurde. Wir beobachteten in allen unseren Fällen eine Verminderung des Blutdrucks; nach Inhalation von Amylnitrit war der Abfall stärker und betrug hier bis 70 mm Hg. Der Blutdruck sank stets sofort nach der Inhalation, um bald wieder anzusteigen. Nach drei bis fünf Minuten war gewöhnlich die frühere Druckhöhe wieder erreicht, in einigen Fällen auch überschritten. Die Injektion von Natrium nitrosum hatte keine so unmittelbare Wirkung, die Blutdrucksenkung betrug nur 30—40 mm Hg und trat erst in der zweiten Viertelstunde nach der Injektion auf. Auch dieser Druckabfall war nur ein vorübergehender, worauf schon Enesco aufmerksam gemacht hat. Der passagere Druckabfall nach Amylnitrit und Natrium nitrosum fand sich sowohl bei den „zentralen" wie bei den „peripheren" Hypertensionen. Dieses Verhalten ist mit unseren Anschauungen durchaus vereinbar, da die gefäßerweiternde Wirkung der Nitrite nicht nur zentral (Filehne, Gottlieb und Magnus), sondern auch peripher (F. Pick, Höber) angreift. Bezüglich der zu therapeutischen Zwecken fortgesetzten Anwendung der Nitrite vgl. S. 357.

Subcutane Injektionen von 0,01 g Morphin. mur. hatten bei hypertonischen Patienten eine mehr oder weniger hochgradige Verminderung des Blutdrucks zur Folge, wie dies von Christeller, Binz, Heubach und Landois für normale Individuen beschrieben wurde. Nur Witkowski hat jede Druckänderung nach Morphin vermißt. In unseren Versuchen war der Druckabfall bei den „peripheren" Hypertensionen stärker als bei den „zentralen". Diese Differenz der Reaktionen könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, daß sich der lähmende Einfluß des Morphins auf ein im Reizzustand befindliches Gefäßzentrum weniger bemerkbar macht.

Bevor wir die Besprechung der probatorischen Injektionen verlassen, müssen wir noch erwähnen, daß in vielen Fällen Kontrollversuche mit subcutaner oder intravenöser Injektion von Kochsalzlösung (physiologische NaCl-Lösung oder hypertonische [5%ige]) angestellt wurden. Bei diesen Versuchen zeigte der Blutdruck immer nur minimale Schwankungen innerhalb der Fehlergrenzen, so daß die nach den früher genannten probatorischen Injektionen auftretenden Reaktionen des Blutdrucks auf die Wirkung der injizierten Medikamente und nicht auf den Eingriff als solchen bezogen werden müssen.

Die in den vorhergehenden Abschnitten besprochenen Versuche lieferten oft wichtige Beiträge für die pathogenetische Trennung der verschiedenen Arten von Hochdruck. Es muß aber hier betont werden, daß unsere Schlußfolgerungen keineswegs auf diesen Beobachtungen allein aufgebaut sind. Insbesondere haben wir uns niemals auf ein einzelnes Symptom verlassen, sondern die genaue Erkenntnis eines Falles immer aus

der Zusammenfassung aller zu beobachtenden Symptome unter Berücksichtigung des ganzen klinischen Bildes zu gewinnen gesucht. Großes Gewicht wurde auf die Untersuchung am Krankenbett gelegt, wobei der Anamnese nicht vergessen wurde.

Anamnestisch war in einer Reihe von Fällen hereditäre Belastung in dem Sinne nachweisbar, daß in der Aszendenz Nierenerkrankungen oder häufiger noch apoplektische Insulte angegeben wurden. Nierenerkrankungen fanden sich in der Familienanamnese vor allem bei Patienten, bei welchen der bestehende Hochdruck auf die Niere zu beziehen war oder welche doch Erscheinungen von Nierenschädigung (Albuminurie, Cylindrurie usw.) darboten. Diese Verhältnisse scheinen uns darauf hinzuweisen, daß in diesen Fällen die Niere und besonders die Nierengefäße einen Locus minoris resistentiae darstellen, welcher bei einer alle Gefäße treffenden Schädigung besonders stark in Mitleidenschaft gezogen wird. In demselben Sinne spricht die Tatsache, daß manche Kranke mit sog. „essentieller Hypertonie" angaben, in der Jugend Scharlach mit oder ohne nachfolgende Nierenentzündung durchgemacht zu haben. Die Patienten waren dann viele Jahre hindurch völlig beschwerdefrei geblieben. Als sich mit zunehmendem Alter die allgemeine Gefäßerkrankung einstellte, wurden bald die Nierengefäße affiziert, es trat Albuminurie und Konzentrationseinschränkung auf, ohne daß der Hochdruck als ein nephritischer anzusehen gewesen wäre. Auch bei allfälligen Obduktionen fanden sich keine nephritischen, sondern nur starke sklerotische Veränderungen in den Nieren.

Bei jenen Fällen, welche in ihrer Familienanamnese apoplektische Insulte (manchmal bei mehreren Familienmitgliedern) aufwiesen, scheinen die Hirngefäße eine angeborene verminderte Resistenz zu besitzen. Die Heredität der Apoplexie wird schon von Oppenheim und J. Bauer betont. Wir sahen diese Erscheinung vor allem bei denjenigen Kranken, welche selbst wegen eines apoplektischen Insults in unsere Behandlung kamen, ferner aber auch bei solchen Patienten, bei welchen der Hochdruck als „zentral-läsioneller" anzusprechen war oder welche wenigstens Erscheinungen aufwiesen, aus denen eine stärkere Beteiligung der Hirngefäße an der Erkrankung (Sklerose) erschlossen werden konnte.

Nicht selten wurde von unseren hypertonischen Kranken berichtet, daß in ihrer Familie Carcinom gehäuft vorgekommen sei, eine Erscheinung, welche wohl nur im Sinne einer allgemeinen konstitutionellen Abartung zu deuten ist. Das häufige Zusammentreffen von carcinomatöser Anlage mit Disposition zu Apoplexie dürfte darauf zurückzuführen sein, daß beide Erkrankungen sich vorwiegend bei vollblütigen „kerngesunden" Individuen mit robuster „arthritischer" Konstitution finden. Die Fälle von zentral-toxischer Hypertension, und zwar jene, welche wir als „bulbäre Form" der essentiellen Hypertonie bezeichnet haben, hatten nur äußerst selten Carcinom oder Apoplexie in der Familienanamnese, dagegen waren sie oft neuropathisch belastet; auch die Eigenanamnese erbrachte nicht selten Anhaltspunkte für konstitutionelle Minderwertigkeit (später Gehen und Sprechen, langdauernde Enuresis nocturna, spätes oder abnorm frühzeitiges Einsetzen der Menses usw.).

Was die spezielle Anamnese der hypertonischen Zustände betrifft, so erübrigt es sich, auf die anamnestischen Daten der Nephritiden genauer

einzugehen, da in dieser Hinsicht gerade in der jüngsten Zeit mehrere ausgezeichnete Beschreibungen vorliegen (Volhard, Munk, Frey). Die subjektiven Symptome der Kranken mit „essentiellem Hochdruck" sind meist recht geringfügig. Bei einem Teil dieser Fälle weisen die Angaben auf eine Affektion des Zentralnervensystems hin. Derartige Patienten klagen über Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Aufregungszustände, Schwindelanfälle, vorübergehende Parästhesien oder rheumatoide Schmerzen in Armen und Beinen, ohne daß bei genauer neurologischer Untersuchung ein organischer Nervenprozeß aufzudecken wäre oder daß verläßliche Kriterien für das Bestehen eines hysterischen Symptomenkomplexes vorhanden wären. Solche Fälle entpuppen sich bei weiterer Untersuchung als Hypertensionen zentraler (entweder zentral-toxischer oder zentral-läsioneller) Natur, so daß die geschilderten anamnestischen Angaben eine weitere Stütze für die Abtrennung dieser Formen des Hochdrucks abgeben können. Es braucht wohl kaum erwähnt zu werden, daß die „neurologische" Anamnese nicht bei allen Fällen von zentraler Hypertension zu finden war, bei der Mehrzahl war sie aber vorhanden. Manche Patienten klagten bei der Aufnahme ausschließlich über Sehstörungen; solche Kranke kamen meist auf dem Umwege über eine Augenklinik in unsere Behandlung. Die Sehstörungen, welche meist durch Veränderungen im Augenhintergrund bedingt waren, fanden sich gleichfalls vorwiegend bei Hypertension zentraler Genese. Wenn Sehstörungen im Verlauf von Nephritiden auftraten, so waren sie niemals das erste Symptom, sondern stellten sich, wie bekannt, meist erst in einem späten Stadium der Erkrankung ein. Bei vielen Fällen von „essentieller Hypertonie" waren in den Anfangsstadien keinerlei subjektive Beschwerden vorhanden, der Hochdruck bildete hier einen zufälligen Nebenbefund. Manchmal wurde über kardiale Beschwerden geklagt. Es ist bekannt, daß unter den Hypertonikern viele Potatoren zu finden sind, doch war diese Angabe bei den „bulbären Hypertonien" verhältnismäßig selten anzutreffen, während eine Reihe dieser Kranken starken Abusus von Nicotin zugaben.

Die Bedeutung des Nicotins für die Genese der essentiellen Hypertonie ist eine seit langer Zeit bekannte Tatsache, welche in allen ausführlichen Publikationen bei Besprechung der Ätiologie dieses Zustandes erwähnt wird. Diese Annahme stützt sich auf die experimentell nachgewiesene gefäßverengernde Wirkung des Nicotins (F. Pick, Heinz). Kreuzfuchs nahm an, daß das Nicotin die Quelle von Gefäßkrämpfen bilde, während Nicolai und Staehelin meinten, daß dieses Gift erhöhte Anspruchsfähigkeit der Gefäße hervorrufe. Letztere Autoren wiesen gleich Hesse nach, daß nach Tabakgenuß ein leichter Anstieg des Blutdrucks erfolge, und Lavagna fand unter den Arbeitern einer Tabakfabrik eine große Zahl von Hypertonikern. Immerhin sind die Kenntnisse über den Mechanismus der Nicotinwirkung auf die Gefäße auch heute noch ziemlich ungenau. Die Tatsache, daß wir Tabakabusus vor allem in der Anamnese von Patienten mit zentralem Hochdruck angetroffen haben, ist jedoch bemerkenswert in Hinblick auf die Angabe von Heinz, daß die Gefäßverengerung durch Nicotin vornehmlich auf einer Reizung des Vasomotorenzentrums beruht.

Bei der klinischen Untersuchung war naturgemäß das Hauptaugenmerk auf den Kreislaufapparat zu richten. Am Herzen war die Feststellung einer Hypertrophie des linken Ventrikels von Wichtigkeit, da das Fehlen

dieses Symptoms mit einer länger bestehenden Hypertension nicht vereinbar ist. Dagegen zeigt das Vorhandensein einer Hypertrophie des linken Ventrikels auch bei Abwesenheit eines Klappenfehlers keineswegs immer langdauerndes Bestehen von Blutdrucksteigerung an; wissen wir doch, daß auch erhebliche linksseitige Herzhypertrophie ohne jede Hypertension vorkommt! Es braucht nur auf die Hypertrophie des linken Ventrikels beim Sportherz und bei angeborener Enge der Aorta oder des ganzen Gefäßsystems hingewiesen zu werden. Ferner kann diese Erscheinung bei Atherom der Aorta und bei Mesaortitis luetica anzutreffen sein, wie Tendeloo neuerdings wieder betont, endlich bei den Fällen von sog. idiopathischer Herzhypertrophie, für welche man konstitutionelle Anomalien am Herzen in dem Sinne annehmen muß, daß dem Herzen schon in der Anlage die Tendenz zu Hypertrophie innewohnt[1]). Fahr meint, daß Hypertrophie des linken Ventrikels auch durch häufig wiederkehrende vorübergehende Blutdrucksteigerungen bedingt sein könne, doch konnten wir an unserem Material bei derartigen Fällen wenigstens klinisch keine Herzhypertrophie nachweisen.

Auf die oft erörterte Frage, ob bei krankhaften Zuständen, welche mit Hochdruck einhergehen, auch die rechte Herzkammer hypertrophisch angetroffen wird oder nicht, soll hier nicht näher eingegangen werden; denn dieses Problem gehört nicht eigentlich zu unserem Thema und bildet im übrigen mehr eine Domäne der pathologischen Anatomen, zumal es klinisch oft außerordentlich schwierig sein kann, bei starker Hypertrophie des linken Ventrikels eine solche der rechten Herzkammer mit Sicherheit auszuschließen. Aus den Obduktionsbefunden an unserem Material (gegen 50 Fälle) geht hervor, daß sowohl bei den Patienten mit Schrumpfnieren, welche im urämischen Stadium ad exitum kamen, als auch bei denjenigen Individuen, bei welchen der Tod im Anschluß an einen apoplektischen Insult eintrat, ungefähr mit der gleichen Häufigkeit der linke Ventrikel allein oder beide Herzkammern hypertrophisch angetroffen wurden. In einer Reihe von Fällen ließ sich die rechtsseitige Herzhypertrophie auf Veränderungen in der Lunge (Emphysem, ausgedehnte pleuritische Adhäsionen) zurückführen. Für die übrigen Fälle, bei welchen greifbare Ursachen für die Hypertrophie der rechten Kammer vermißt wurden, käme möglicherweise die Annahme in Betracht, daß die allgemeine tonisierende Gefäßkontraktion sich auch auf die Gefäße des kleinen Kreislaufs erstreckt, so daß auch dem rechten Ventrikel ständig vermehrte Arbeit zufiele. Senator und Beneke haben diesen Mechanismus für die Entstehung der rechtsseitigen Herzhypertrophie bei Nephritis in Erwägung gezogen. Es könnte für solche Fälle aber auch die oben erwähnte Anschauung herangezogen werden, daß die Vergrößerung des Herzens wenigstens zum Teil nicht auf die Blutdrucksteigerung zurückzuführen ist, sondern durch eine in der Anlage gegebene vermehrte Wachstumstendenz des Herzmuskels bedingt ist. Gegen die Auffassung mancher neuerer Autoren (M. B. Schmidt, Päßler, Krehl, Volhard), daß die Hypertrophie des rechten Ventrikels bei Hypertension infolge der Insuffizienz des linken Herzens zustande komme, spricht die Überlegung, daß der bedeutend muskelschwächere rechte Ventrikel zur Zeit des Versagens des um vieles

[1]) In neuester Zeit hat L. Heß (Zeitschr. f. Konstitutionslehre 9. Bd., S. 72. 1923) die konstitutionellen Veränderungen des Herzens ausführlich zusammengestellt.

kräftigeren linken Herzens bei dem innigen Konnex zwischen beiden Herzkammern und schon infolge der mangelhaften Blutversorgung wohl nicht in der Lage sein dürfte, eine Hypertrophie seiner Muskulatur aufzubringen. In diesem Sinne spricht die bekannte Tatsache, daß das Eintreten von Dekompensation bei einem Aortenvitium immer eine sehr bedenkliche Situation schafft, weil zu dem Zeitpunkt, an welchem der hypertrophische linke Ventrikel versagt, der Herzmuskel in toto schon so schwer geschädigt ist, daß eine Hypertrophie der übrigen Herzabschnitte nicht mehr erfolgen kann. Da bei hypertonischen Zuständen für die Herzhypertrophie ähnliche Verhältnisse bestehen wie bei den Aortenvitien, läßt sich die erwähnte Erscheinung auf die Fälle von Hochdruck übertragen.

Große Aufmerksamkeit wurde dem Verhalten der Aorta geschenkt, besonders dann, wenn es sich darum handelte festzustellen, ob eine Affektion des Anfangsteiles der Aorta und eine dadurch bedingte Schädigung der Depressorendigungen infolge Versagens des Regulationsmechanismus als Mitursache für eine bestehende Hypertension in Betracht komme (vgl. S. 328). Zur Diagnose von krankhaften Veränderungen der Aorta dienten uns neben dem palpatorischen und perkutorischen Nachweis einer Aortenerweiterung das Vorhandensein eines sonst nicht erklärbaren Pulsus altus und einer klingenden Beschaffenheit des zweiten Aortentons. Akzentuierung dieses Tons war in dieser Hinsicht natürlich nicht zu verwerten, sie fand sich übrigens durchaus nicht in allen Fällen von Hypertension, wie schon Dunin gegenüber Huchard hervorgehoben hat.

Nur kurz erwähnt sei eine auffällige Erscheinung, welche wir an drei Fällen von Hypertension beobachten konnten und welche schon Gibson gekannt hat, nämlich das Vorhandensein eines typischen diastolischen Aorteninsuffizienzgeräusches, trotzdem die Obduktion völlig intakte Aortenklappen aufdeckte und auch keinen Anhaltspunkt für relative Aorteninsuffizienz erbrachte. Wir fanden dieses Symptom bei zwei Schrumpfnieren und einer „bulbären Hypertonie"; in zwei von diesen Fällen konnte das Geräusch durch viele Monate hindurch kontrolliert werden. Eine Erklärung für den genannten auffälligen Befund können wir derzeit nicht geben.

Aus dem Palpationsbefund an den peripheren Gefäßen, vor allem an der Arteria radialis, ließen sich keine entscheidenden Anhaltspunkte für die Natur eines bestehenden Hochdrucks gewinnen. Denn bekanntlich finden sich zuweilen schwer veränderte, selbst sog. „Gänsegurgel"-Arterien bei vollkommen normalem Blutdruck, auch bei guter Herzkraft, so daß man nicht annehmen kann, daß der Druck infolge Herzinsuffizienz erniedrigt ist. Im übrigen sagt der Palpationsbefund nicht viel über die anatomische Beschaffenheit der Gefäße. Thayer und Fabian haben zwar gute Übereinstimmung zwischen klinischer Verdickung und anatomischer Sklerose der Arterien beobachtet, doch vermißten Fischer und Schlayer in etwa $^3/_4$ der Fälle von palpatorisch dickwandigen Arterien jede pathologisch-anatomische Veränderung in diesen Gefäßen. Die beiden Autoren meinen daher, daß in einem Großteil der Fälle von scheinbarer Arteriosklerose funktionelle Gefäßspasmen die Gefäßverdickung vortäuschen. Solche palpatorisch scheinbar verdickten Gefäße haben wir auch bei manchen jugendlichen Individuen ohne jede Blutdrucksteigerung angetroffen; es dürften dies jene Fälle sein, welche Romberg als

juvenile Arteriosklerose bezeichnet hat. Pal glaubt, daß solche Arterien „hypertonisch" seien und daß aus einer derartigen „Hypertonie" später eine „Hypertension" resultiere. Uns scheint dieser Palpationsbefund dem Symptom zu entsprechen, welches die alten Kliniker „geblähte Arterien" genannt haben und welches von mancher Seite auf einen Reizzustand der Vasodilatatoren bezogen wurde. Möglicherweise handelt es sich hierbei um konstitutionelle Anomalien an den Vasomotoren und für einen Teil der Fälle mag die Anschauung Pals zutreffend sein, daß sich auf dieser angeborenen abnormen Anlage das Krankheitsbild der Hypertension entwickeln kann. Wir haben solche Gefäßveränderungen vor allem bei den bulbären Hypertonien angetroffen.

Das Vorhandensein von Rigidität an den der Untersuchung zugänglichen Arterien konnte schon deshalb weder für noch gegen anatomische Gefäßveränderungen als Ursache von Hypertension verwertet werden, weil aus der Rigidität an den palpablen großen Arterien gar nichts über den Zustand der für die Höhe des Blutdrucks maßgebenden Arteriolen zu erschließen ist. Über Veränderungen an diesen Gefäßen lassen sich aber nur durch indirekte Schlußfolgerungen Aufschlüsse erzielen.

Durch die Harnuntersuchung konnte die Frage, ob eine Hypertension auf renaler Basis beruhe, nur selten entschieden werden. Albuminurie und Cylindrurie sind als ungemein vieldeutige Symptome nicht geeignet, in dieser Hinsicht Klärung zu bringen. Denn es können bei einfacher Stauungsniere beträchtliche Mengen von Eiweiß und Zylindern ausgeschieden werden, auch nach apoplektischen Insulten enthält der Harn häufig diese Substanzen. Bei sog. „essentieller Hypertonie" findet sich nicht selten konstante geringgradige Albuminurie, doch läßt sich diese Erscheinung nicht für die renale Genese des Hochdrucks in diesen Fällen verwerten, da die Eiweißausscheidung nur das Bestehen von Gefäßveränderungen in der Niere anzeigt, welche wir in Übereinstimmung mit F. Müller, Löhlein, Pal, R. Schmidt, E. Münzer u. v. a. als eine Teilerscheinung der allgemeinen Gefäßerkrankung ansehen. Die Nierenveränderungen, welche einer derartigen Albuminurie zugrunde liegen, sind manchmal sehr geringfügige, wovon wir uns an einer Reihe von Obduktionen überzeugen konnten. Konstante Albuminurie zeigte sich an unserem Material bei „essentieller Hypertonie", auch bei einer Anzahl „bulbärer" Formen nur dann, wenn aus der Anamnese und dem klinischen Befund ein länger dauerndes Bestehen der Blutdrucksteigerung zu erschließen war, obendrein andere Erscheinungen darauf hinwiesen, daß neben der Niere noch andere Organgefäße geschädigt waren. Dieser Umstand läßt es uns wie der Mehrzahl der Autoren am wahrscheinlichsten erscheinen, daß alle Gefäßveränderungen, also auch die in der Niere lokalisierten, als Folge des tonisierenden allgemeinen Gefäßkrampfes aufzufassen sind. Daneben wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß beide Prozesse (Hypertension und Nierenschädigung) koordinierte, voneinander unabhängige Erscheinungen sind. Denn bei bejahrten Personen — und diese bilden bekanntlich die Hauptmasse der Fälle von „essentieller Hypertonie" — wird häufig geringgradige Albuminurie als Zeichen von seniler Nierenatrophie oder arteriosklerotischer Rindenadsumptionen angetroffen, wobei der Blutdruck völlig normal ist. Ganz geringfügige Nierenschädigungen lassen sich unserer Erfahrung nach manchmal dadurch erweisen, daß nach der probatorischen Adrenalininjektion vorübergehend kleine Eiweißmengen

ausgeschieden werden. Wir beobachteten diese Erscheinung z. B. bei einer abgeheilten akuten Nephritis, welche schon 14 Tage eiweißfrei war, ferner bei orthostatischer Albuminurie trotz Bettruhe, vor allem aber bei einer Reihe länger bestehender Hypertensionen. Das Auftreten der Albuminurie scheint uns auf die toxischen Eigenschaften des Adrenalins bezogen werden zu müssen; die vorübergehende Nierenschädigung tritt nur dann zutage, wenn die Niere von vornherein nicht völlig intakt war.

Während aus dem Vorhandensein oder Fehlen von Albuminurie keinerlei Schlüsse auf die Nierenfunktion gezogen werden können, kommt der Ausscheidung von Urobilinogen durch den Harn in dieser Hinsicht für bestimmte Fälle eine gewisse Bedeutung zu. Volhard macht darauf aufmerksam, daß bei chronischen Nephritiden auch unter solchen Bedingungen kein Urobilinogen ausgeschieden werde, unter welchen es beim Normalen niemals vermißt wird (im Fieber, bei Leberprozessen, vor allem bei Herzinsuffizienz). Kirch konnte später zeigen, daß bei Schrumpfniere im urämischen Stadium trotz Pneumonie oder Lebercirrhose keine Aldehydreaktion im Harne auftritt. An unserem Material wurde die Urobilinogenausscheidung in vielen Fällen geprüft. Das Ergebnis dieser Befunde war ein wenig einheitliches. Wir fanden unter Umständen vermehrten Urobilinogengehalt bei „essentieller Hypertonie", und zwar bei allen genetisch verschiedenen Formen dieser Erkrankung, ferner bei akuter und chronischer Nephritis ohne Niereninsuffizienz; am stärksten wurde der Ausfall der Aldehydreaktion (bis zur Verdünnung 1 : 64) bei den Fällen von Hochdruckstauung angetroffen. Bezüglich der Urobilinogenausscheidung bei Schrumpfniere liegt eine Mitteilung von Beth vor, welcher bei genuiner Schrumpfniere die Aldehydreaktion stark positiv fand, während sie bei sekundärer Schrumpfniere negativ oder nur spurweise positiv war. An unseren Fällen war diese Differenz nicht durchwegs anzutreffen. Die Urobilinogenausscheidung wurde sowohl bei genuiner wie bei nephritischer Schrumpfniere in einer Reihe von Fällen vermißt, besonders wenn sich die Kranken im urämischen Stadium befanden, doch war die Aldehydreaktion auch in einigen Fällen von sicher sekundärer Schrumpfniere positiv bis zur Verdünnung 1 : 4. Dieses Vorkommnis ließ sich auch im urämischen Stadium beobachten. Daß die Urämie an sich nicht die Ursache der mangelhaften Urobilinogenausscheidung sein kann, geht übrigens aus der Tatsache hervor, daß wir in einem Falle von Urosepsis bei Pyelonephritis mit einem Reststickstoffgehalt des Blutserums von 237 mg-Prozent die Aldehydreaktion stark positiv antrafen. Ob das Ausbleiben der Urobilinogenausscheidung bei manchen Fällen von Schrumpfniere mit Beth auf eine Störung der Bilirubinbildung oder in einem Teil der Fälle auf eine Erhöhung der Dichtigkeit des Nierenfilters für diese Substanzen zu beziehen ist, läßt sich derzeit nicht entscheiden.

Viel mehr Anhaltspunkte für die Beurteilung der Nierenfunktion als aus der chemischen Harnuntersuchung lassen sich aus der Beobachtung der Harnmenge und des spezifischen Gewichtes erzielen. Insbesondere der sog. Wasser- und Konzentrationsversuch nach Volhard ist in dieser Beziehung von großem Wert. Allerdings sagt der Befund einer gestörten Nierenfunktion nicht viel über die Genese der bei dem betreffenden Fall bestehenden Blutdrucksteigerung; denn einerseits ist es bekannt, daß die „renale" Hypertension bei

der akuten Nephritis zu einem Zeitpunkt auftritt, in welchem die Nierenfunktion noch vollkommen intakt ist, andererseits ist es sehr wohl denkbar und es werden im speziellen Teil derartige Fälle angeführt werden, bei welchen zwar eine Schrumpfniere besteht, der Hochdruck aber trotzdem nicht auf die Niere zu beziehen sein dürfte.

Die morphologische Blutuntersuchung konnte keinen wichtigen Beitrag zur Differentialdiagnose der verschiedenen Arten von Hochdruck liefern. Für die „essentielle Hypertonie“ wird von manchen Autoren (Plesch, Truneček, Griesbach) das Bestehen von echter Plethora angenommen. Hier wäre also nach Vermehrung der Erythrocytenzahl zu fahnden. An unserem Material fand sich diese Erscheinung allerdings bei manchen Fällen, die höchste von uns beobachtete Erythrocytenzahl war 7 Millionen. Auch Volhard hat diese Tatsache betont. Aus dem Vorhandensein einer Erythrocythämie läßt sich jedoch keineswegs Plethora erschließen, da diese Blutveränderung ebensogut durch Eindickung des Blutes zustande kommen kann. Eine solche Annahme hat um so mehr Berechtigung, als wir die Polyglobulie hauptsächlich bei kardial dekompensierten Patienten angetroffen haben. In manchen Fällen konnte diese Blutveränderung auch mit Sklerose der Milzgefäße in Beziehung stehen (Dietl und Fritz). Bei dem Mangel einer exakten Methode zur Bestimmung der Blutmenge muß die Frage, ob bei „essentieller Hypertonie“ häufig Plethora vorhanden ist, vorderhand offen bleiben, doch spricht die Tatsache, daß wir gerade bei „vollblütigen“ Hypertonikern eher niedrige Erythrocytenwerte gefunden haben, gegen eine solche Auffassung.

An den Leukocyten wurden bei den verschiedenen Formen der Blutdrucksteigerung keine konstanten Abweichungen von der Norm angetroffen, weder was die Gesamtzahl, noch was die einzelnen Arten der weißen Blutkörperchen anbetrifft [1]). Die von Münzer beschriebenen Beziehungen zwischen hohen Blutdruck- und niedrigen Lymphocytenzahlen ließen sich an unserem Material nicht bestätigen. Nur bei sekundärer oder genuiner Schrumpfniere im urämischen Stadium wurde oft erhebliche Leukocytose und Neutrophilie festgestellt. Volhard sowie Eppinger und Kloß haben diese Erscheinung gleichfalls beobachtet. Der von Malina beobachtete Höchstwert betrug bei einem (komplikationsfreien) Fall von Urämie bei nephritischer Schrumpfniere 2 Tage vor dem Tode 21 000 Leukocyten mit 94% Polynukleären.

Viel größere Bedeutung als der morphologischen kommt der chemischen Untersuchung des Blutes für die pathogenetische Trennung der Hypertensionen zu. Bezüglich des Blutzuckers haben wir schon in einem früheren Abschnitt unsere Ansicht niedergelegt und die einschlägige Literatur angeführt (vgl. S. 314—316). Das Fehlen von Hyperglyämie bei der Mehrzahl der Blutdrucksteigerungen schien uns ein Beweis dafür zu sein, daß Hyperadrenalinämie als tonisierender Faktor nicht allgemein in Frage kommen kann. Das Bestehen von Hyperglykämie spricht natürlich nicht in demselben Maße für eine Vermehrung der Adrenalinsekretion wie das Vorhandensein eines normalen Blutzuckerspiegels gegen diesen pathologischen Vorgang. Denn die Vermehrung des Zuckers im Blut ist ein ungemein vieldeutiges Symptom, welches durch

[1]) Unveröffentlichte Untersuchungen von Malina.

sehr verschiedene Stoffwechselstörungen hervorgerufen werden kann (Pankreasschädigung, zentrale [Zuckerstich-]Hyperglykämie usw., ganz zu schweigen von Diabetes mellitus). Trotzdem glaubten wir für eine bestimmte Form des Hochdrucks, nämlich die sog. „Hochdruckstauung", die Blutzuckersteigerung auf Hyperadrenalinämie beziehen zu sollen.

An einer großen Anzahl von Patienten unseres Materials wurden von Aiginger Cholesterinbestimmungen im Blutserum durchgeführt (nach der colorimetrischen Bestimmungsweise von Autenrieth und Funk). Dem Ergebnis dieser Untersuchungen soll hier nicht vorgegriffen werden. Deshalb sei nur erwähnt, daß bei einer großen Anzahl von Patienten mit Nephritis aller Stadien Hypercholesterinämie angetroffen wurde; dasselbe Verhalten zeigten viele Fälle von essentieller Hypertonie und von genuiner Schrumpfniere, besonders dann, wenn ausgedehnte sklerotische Gefäßveränderungen in verschiedenen Organen bestanden oder wenn eine funktionelle Blutdrucksteigerung peripherer Genese anzunehmen war. Normale Cholesterinwerte wurden vornehmlich bei der Hochdruckstauung und bei unkomplizierten Fällen von bulbärer Hypertonie beobachtet. In diesem Zusammenhang konnte daher das Verhalten des Cholesterins im Blutserum, wenn auch mit gewisser Reserve zur diagnostischen Abtrennung derartiger Fälle mit herangezogen werden.

Wenig Bedeutung für die Erkennung der Pathogenese von Hypertensionen kommt dem Verhalten der sog. Reststickstoffsubstanzen im Blutserum zu. Wenn auch von mancher Seite die Blutdrucksteigerung im urämischen Stadium der Schrumpfnieren auf diese Stoffe zurückgeführt wird (Backman, Volhard), so sprechen sich andererseits gewichtige Stimmen gegen eine solche Annahme aus (Krehl). Erhöhung des Blut-Rest-N läßt sich nicht einmal mit Sicherheit für die Diagnose einer echten Urämie nach Volhard verwerten, da dieselbe Blutveränderung bei Infektionskrankheiten, Intoxikationen und Herzinsuffizienz ohne jede Nierenfunktionsstörung vorkommt (F. Wagner, E. Cohn, O. Klein u. a.). Gegen die Bedeutung einer auch hochgradigen Vermehrung der genannten Stoffe im Blut als blutdrucksteigernde Faktoren spricht ferner die Tatsache, daß keineswegs alle Fälle von Retentionsurämie durch Ureterenkompression mit starker Hypertension einhergehen. Wir beobachteten eine Patientin, bei welcher die Ureteren durch Narbengewebe im Becken nach operativer Entfernung des Uterus eingescheidet waren. Im Blutserum waren 237 mg-Prozent Rest-N vorhanden, trotzdem betrug der Blutdruck bei guter Herzkraft nur 135 mm Hg. Von Bergstrand wird ein identischer Fall beschrieben: pyelogene Schrumpfniere mit 346 mg-Prozent Blut-Rest-N ohne jede Blutdrucksteigerung.

Neben dem Blut wurde bei unserem Material der Cerebrospinalflüssigkeit große Aufmerksamkeit geschenkt, da aus dem Liquorbefund gelegentlich Schlüsse auf das Verhalten des Zentralnervensystems gezogen werden können, was für die Erkennung der „zentralen" Hypertensionen von Wichtigkeit war. Es wurde andernorts ausgeführt, daß die Cerebrospinalflüssigkeit, welche normalerweise 0,06—0,08$^0/_0$ Zucker enthält, bei Reizzuständen im Gehirn abnorm hohen Zuckergehalt aufweist, und diese Erscheinung war fast bei allen Hypertensionen zentraler Genese anzutreffen. Nur bei ganz kurzdauernden zentralen Hypertensionen fehlte die Vermehrung des Liquorzuckers.

Bei gleichzeitig bestehender Hyperglykämie wie in den Fällen von Hocndruckstauung und bei frischen apoplektischen Insulten war diese Liquorveränderung allerdings nicht verwertbar. Trotzdem waren aus dem Verhalten der reduzierenden Substanz in der Cerebrospinalflüssigkeit oft wichtige Anhaltspunkte für die genetische Abtrennung der Hypertensionen zu gewinnen.

Bei einer Reihe von Patienten, insbesondere bei Hochdruck zentral-toxischer Genese, war neben der Zuckervermehrung eine Vermehrung der Globuline und ganz vereinzelt auch eine Erhöhung des Zellgehaltes im Liquor nachzuweisen, ohne daß aus den übrigen Befunden und der Krankengeschichte das Bestehen von Lues angenommen werden konnte. Diese Erscheinung war gleichfalls als Hinweis auf den zentralen Sitz der Erkrankung zu verwerten, wobei möglicherweise eine in der Anlage gegebene abnorme Reaktion des Zentralnervensystems den Boden für dieses Symptom abgibt (Biach).

An einer bisher leider nur geringen Zahl von Fällen unserer Beobachtung wurden von Drebschok vergleichende Bestimmungen der Reststickstoffsubstanzen im Blutserum und im Liquor vorgenommen. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, trotzdem kann schon jetzt gesagt werden, daß bei manchen Patienten mit Hochdruck, und zwar bei Hypertensionen zentral-läsioneller Natur, der Rest-N-Gehalt des Liquors den des Blutserums oft um ein Beträchtliches überstieg. Diese Erscheinung scheint uns ein weiterer Anhaltspunkt für den zentralen Ursprung des Hochdrucks in solchen Fällen zu sein, da sie auf Stoffwechselstörungen im Zentralnervensystem zurückzuführen sein dürfte. Leider konnte bis jetzt der Liquor urämischer Patienten, welcher nach Carrieu u. a. häufig Urea-Vermehrung aufweist, aus äußeren Gründen nicht in dieser Richtung untersucht werden.

Die neurologische Untersuchung kann bei hypertonischen Patienten die verschiedensten Symptomenbilder aufdecken. Doch bietet der Nervenbefund nur selten einen Hinweis auf die Genese des Hochdrucks. Denn die häufigsten nervösen Prozesse (Gehirnblutungen und Encephalomalacien) kommen sowohl bei zentral-läsioneller wie bei anatomischer Hypertension vor. Auch bei Nephritis können sich derlei Komplikationen einstellen. Bei bulbärer Hypertonie haben wir allerdings organische Cerebralprozesse immer vermißt.

Bei den komplizierenden Gehirnerkrankungen war es notwendig, genau auf den Sitz des Herdes zu achten, da bestimmte Lokalisationen (z. B. im Pons) das Verhalten des Blutdrucks nach Lumbalpunktion und nach anderen Eingriffen beeinflussen können, worauf oben hingewiesen wurde (vgl. S. 326, Anmerkung). Isoliertes Bestehen des Babinskischen Zehenphänomens sowie Steigerung der Sehnenreflexe kann in manchen Fällen das Vorhandensein von Hirndrucksteigerung anzeigen und daher für die Diagnose der zentralmechanischen Drucksteigerung in Betracht kommen. Auf die Nervensymptome bei Urämie braucht nicht näher eingegangen zu werden. Bei den übrigen Hypertensionen war der Nervenbefund im allgemeinen völlig negativ.

An dieser Stelle soll auch des Lumbaldrucks gedacht werden, dessen Höhe bei dem Großteil unserer Lumbalpunktionen erhoben wurde. Die Druckmessung erfolgte mit einem Hg-Manometer nach Krönig, bei dessen Anwendung ein Liquordruck über 30 mm Hg im Sitzen als leicht erhöht, über 35 mm als stark gesteigert anzusehen ist. Hoher Lumbaldruck ließ sich unter Umständen

für die Annahme einer zentral-mechanischen Hypertension verwerten, doch wurde dieselbe Erscheinung auch bei anderen hypertonischen Fällen gefunden, vor allem bei Patienten mit schweren kardialen oder renalen Ödemen, unter anderem auch bei Hochdruckstauung. Bei diesen Kranken dürfte die Steigerung des Lumbaldrucks mit der Hypertension in keiner Beziehung stehen; sie dürfte vielmehr auf den in solchen Fällen autoptisch nachweisbaren Flüssigkeitsreichtum des Gehirns und der Hirnventrikel zu beziehen sein.

Von großer Bedeutung ist das Verhalten des Augenhintergrundes in den Fällen von Hochdruck. Abgesehen von der Nephritis sahen wir Veränderungen am Auge nur bei den Hypertensionen zentraler Genese mit Ausnahme der zentral-mechanischen und zentral-reflektorischen Drucksteigerung, bei welchen Formen der Hochdruck aber geringgradig und kurzdauernd ist. Diese Tatsache ist deshalb bemerkenswert, weil aus alten Tierversuchen (Heidenhain, v. Basch) hervorgeht, daß zentrale Vasomotorenreizung (durch den elektrischen Strom) eine Verengerung sämtlicher Arterien bewirkt im Gegensatz zu der reflektorischen Gefäßreizung, von welcher vornehmlich das Splanchnicusgebiet getroffen wird. Es wäre daher denkbar, daß die durch Erregung des Vasomotorenzentrums bedingte allgemeine Gefäßkontraktion, welche auch die Netzhautgefäße in dauernden Krampfzustand versetzt, an den Veränderungen des Augenhintergrundes ursächlich beteiligt ist. Denn der ständige Krampfzustand der Retinalgefäße muß wie in anderen Gefäßgebieten allmählich zu sklerotischen Gefäßveränderungen führen, welche die Veranlassung für Blutungen, Thrombosen und retinitische Läsionen bilden können. Schwere Augenstörungen waren besonders bei den zentral-toxischen (bulbären) Hypertensionen anzutreffen.

Unsere eben geäußerte Auffassung von der Entstehung der Augenveränderungen bei den zentralen Hypertensionen nähert sich der Anschauung Volhards über die Natur der Neuroretinitis nephritica. Volhard betont, daß die Retinitis strenge an die hypertonischen Formen der Nierenerkrankungen geknüpft ist, und meint, daß die Ursache dieser Erscheinung in einer Ischämie der Augengefäße infolge der allgemeinen tonisierenden Vasokonstriktion zu suchen sei. Volhards Anschauung wird von Schieck geteilt. In früherer Zeit wurde die Retinitis albuminurica vielfach mit sklerotischen Gefäßveränderungen in Verbindung gebracht (Herzog K. Th. v. Bayern, v. Michel), doch hatte Leber nachgewiesen, daß bei der von ihm Retinitis stellata genannten Affektion die kleinen Gefäße in der Retina nicht obliteriert seien.

Wir werden später ausführen, daß wir auf Grund unserer Befunde den nephritischen Hochdruck im allgemeinen als peripher-reflektorisch auffassen müssen. Doch kommt bei Nephritis auch zentrale, und zwar zentral-toxische Blutdrucksteigerung vor, nämlich die sog. Extrasteigerungen des Blutdrucks bei manchen urämischen Zuständen, von welchen später die Rede sein wird. Nun findet sich Retinitis albuminurica besonders bei den schweren Formen der Nephritis; es ist ferner bekannt, daß die ersten Augenstörungen nicht selten im Anschluß an einen akuten urämischen Anfall auftreten. Endlich sei an die identischen Augenveränderungen bei Eclampsia gravidarum erinnert, bei welcher Erkrankung gleichfalls Hochdruck zentral-toxischer Genese bestehen dürfte, wie im speziellen Teil ausgeführt werden soll. Es scheint uns daher die Möglichkeit gegeben, daß wenigstens ein Teil der nephritischen Augenveränderungen

auf einen Gefäßkrampf zentralen Ursprungs zurückzuführen ist. Für die Ausbildung der typischen Retinitis albuminurica mit Sternfigur in der Macula dürfte aber noch ein weiteres (toxisches?) Moment notwendig sein, welches fast ausschließlich von einer Schädigung der Nierenfunktion herrührt. Denn diese Augenstörung wird beinahe nur bei Schrumpfnieren angetroffen. In manchen Fällen könnte dieser (nephrogene?) Faktor vielleicht auf Störungen des Lipoidstoffwechsels beruhen, wie sie von Chauffard, Laroche und Grigaut sowie von Kollert und Finger zur Erklärung der Retinitis albuminurica herangezogen wurden. Doch kommen daneben sicherlich noch andere Momente in Betracht. So meinen zur Nedden und E. Fuchs, daß Zerfallsprodukte der Niere an dem Zustandekommen der Retinitis albuminurica ursächlich beteiligt sind. Widal und Rochon-Duvigneaud machen Eiweißabbauprodukte verantwortlich, während Machwitz und Rosenberg, Hanssen und Knack sowie Poyales von toxischen Momenten im allgemeinen sprechen.

Bevor wir die Besprechung der Methodik verlassen, muß noch eines Umstandes Erwähnung getan werden, welcher nicht selten einen wesentlichen Beitrag für die pathogenetische Einteilung der Hypertensionen lieferte, nämlich der Beobachtung des Effektes verschiedener therapeutischer Maßnahmen. In die Aufstellung der Hilfsmittel für die Diagnose „ex juvantibus" gehören auch Lumbalpunktion und Aderlaß, deren Bedeutung für die Differentialdiagnose schon gewürdigt wurde. Hier sollen nur Versuche, den Blutdruck durch länger dauernde medikamentöse Behandlung zu beeinflussen, besprochen werden.

Über die Wirkung der Digitalismedikation auf den Blutdruck liegen viele Angaben in der Literatur vor. In den älteren Arbeiten wird meist über drucksteigernden Effekt dieser Droge berichtet (Riegel, E. Pick, Schüle, Hensen); besonders bei Herzkranken wurde diese Erscheinung beobachtet (Christeller). Auch in der neueren Literatur finden sich identische Angaben (Hoepffner, J. Schmid). Demgegenüber wurde aber frühzeitig festgestellt, daß die Digitaliswirkung bei manchen Fällen auch in Blutdrucksenkung bestehen kann (Czyhlarz, Potain, Romberg, Groß, Geisböck, O. Loewi). Was im besonderen den Effekt der Digitalis bei hypertonischen Patienten betrifft. so fand kürzlich Enesco in allen Fällen depressorische Wirkung. Wir können diese Angabe nicht bestätigen, da wir an unserem Material einen außerordentlich wechselnden Einfluß der genannten Droge auf den Blutdruck beobachteten. Bei einer großen Reihe von Kranken trat auch bei länger dauernder Digitalismedikation keine Änderung der Druckwerte ein, in anderen Fällen, bei welchen das Mittel während schwerer Kreislaufdekompensation gereicht wurde, erfolgte im Verlauf der Digitaliswirkung ein deutlicher Anstieg des Blutdrucks. Häufig war diese Erscheinung bei den Nephritiden anzutreffen, vornehmlich bei der akuten Nephritis, bei welcher Erkrankung bekanntlich nicht selten ein Nachlassen der Herzkraft vorkommt. Nur selten, und zwar in den Fällen, welche mit Sahli als Hochdruckstauung zu bezeichnen sind, fiel der Blutdruck mit dem Einsetzen der Digitaliswirkung ab. Bei diesem Zustand ist die Beeinflussung des Blutdrucks durch Digitalis eines der wichtigsten differentialdiagnostischen Symptome.

Bei einigen Kranken mit Hochdruck wurden fortlaufende Blutdruckmessungen unmittelbar nach intravenöser Strophanthininjektion angestellt;

diese Versuche hatten keine verwertbaren Ergebnisse, nur in wenigen Fällen erfolgte ein leichter Druckanstieg. Auch F. Fraenkel und Schwartz sowie Lust beobachteten nur sehr geringe Druckschwankungen nach Strophanthininjektion.

Bei länger fortgesetzter Behandlung von Hypertensionen mit Nitriten war, wie aus der Literatur genügend bekannt ist (vgl. S. 345), in einer Reihe von Fällen eine deutliche Verminderung des Blutdrucks zu erkennen. Wir gaben entweder Natrium nitrosum per os oder subcutan (0,02 g pro dosi jeden zweiten Tag) oder Nitroglycerin in Tablettenform (0,0005 g täglich). Bei den zentral bedingten Blutdrucksteigerungen war diese Behandlung ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck, ebenso in jenen Fällen, bei welchen anatomische Gefäßveränderungen als Ursache des Hochdrucks anzunehmen waren. Dagegen trat bei den Hypertensionen peripherer Genese, auch bei chronischen Nephritiden ein oft beträchtlicher Abfall des Blutdrucks nach etwa 8 bis 14tägiger Nitritmedikation ein. Allerdings erfuhr das Allgemeinbefinden der Patienten durch diese Verminderung des Blutdrucks manchmal eher eine leichte Verschlechterung.

Es ist eine alte Streitfrage, ob der viel verwendeten Jodtherapie bei hypertonischen Krankheitszuständen eine depressorische Wirkung zukommt. Während manche Forscher (Sée und Lapicque, Thaussig, Romberg, Matthew, Laudenbach, J. Loewy) einen Abfall des Blutdrucks beobachteten, wurde diese Erscheinung von Böhm und Berg, Rosenbach, Stockman und Charteris, Geisböck, Volhard, Capps, Buchholtz u. a. vermißt. Rutkewitsch fand vorübergehend leichte Drucksenkung. Der Mechanismus der Jodwirkung wird verschieden gedeutet. Die von O. Müller und Inada angenommene Verminderung der Blutviscosität als Ursache dieses Druckabfalls wurde schon eingangs (vgl. S. 286) in Übereinstimmung mit Determann, Adam und Barantschik abgelehnt. Andere Autoren meinen, daß Jod eine Erweiterung der Arteriolen hervorrufe (Huchard, Barié, Thaussig, Bogolepoff, Matthew, Geigel); Stockman und Charteris, Gumprecht und Capps sprechen sich aber gegen diese Gefäßwirkung des Jods aus. Zwintz und Heubner nehmen an, daß die Drucksenkung nach Jodtherapie auf dem Umwege über Steigerung der Schilddrüsentätigkeit zustande komme, und Venulet und Dmitrowsky machen eine Hemmung der Adrenalinsekretion verantwortlich. Bei der Mehrzahl unserer Patienten hatte Jodmedikation keinen Einfluß auf die Höhe des Blutdrucks, und zwar sowohl die Behandlung mit Jodsalzen in der gewöhnlichen Dosierung, als auch die Verabfolgung intramuskulärer Mirioninjektionen. Nur in einigen Fällen von Mesaortitis luetica und von Aortensklerose, bei welchen eine Regulationsstörung der Vasomotoren infolge Schädigung der Depressorendigungen als Ursache der Blutdrucksteigerung in Erwägung zu ziehen war, trat auf Jodtherapie mit Besserung des Zustandes ein wenn auch geringer Druckabfall ein. Bei Mesaortitis luetica könnte diese Erscheinung so zu deuten sein, daß das Jod eine Vernarbung der luetisch erkrankten Gewebe in der Aortenwand bedinge und auf diese Weise eine Funktionsbesserung der möglicherweise zum Teil durch Kompression geschädigten Depressorendigungen bewirke. Gestützt würde eine solche Auffassung durch die Tatsache, daß wir bei Mesaortitis auch durch andere antiluetische Medikamente (Quecksilber, Salvarsan)

eine Drucksenkung erzielen konnten, ohne die Herztätigkeit zu schädigen. Bei nicht spezifischer Aortensklerose könnte die Funktionsbesserung der Depressorendigungen in der Aortenwand nach Jodtherapie vielleicht auf bessere Durchblutung der Aortenwand zurückzuführen sein; denn es ist nicht unwahrscheinlich, daß Jod nicht nur die Coronargefäße (Geigel), sondern auch die Vasa vasorum erweitert. Diese Erklärung würde auch für die günstige Wirkung des Jods bei Arteriosklerose ohne Hochdruck passen, da die bessere Durchblutung der erkrankten Gefäße jedenfalls ein Zurückgehen oder wenigstens einen Stillstand des sklerotischen Prozesses zur Folge haben muß.

Durch Verabreichung von Diuretin oder von Antistenintabletten, welche neben Diuretin Natrium rhodanatum enthalten, ein Präparat, welches nach Pauli und Pal bei Patienten mit Hochdruck günstig wirkt, konnten wir nur in wenigen Fällen einen geringen Abfall des Blutdrucks erzielen. Über das von Müller und Fellner in die Therapie der Hypertensionen eingeführte Vasotonin, eine Mischung von Yohimbin und Urethan, fehlen uns eigene Erfahrungen. Die guten Erfolge der beiden Autoren wurden übrigens nur von Staehelin bestätigt, von allen anderen Nachuntersuchern wurde keinerlei Beeinflussung des Blutdrucks durch diese Medikation erreicht (Leva, Rutkewitsch, M. Rosenberg). Sie ist auch nach Strubell nicht völlig gefahrlos. Mit der zuerst von Gaultier und Chevalier bei Hypertension empfohlenen Guipsine, einem Extrakt aus Viscum album, haben wir keine Versuche angestellt, zumal dieses Mittel von mehreren Autoren als wirkungslos bezeichnet wird (Rutkewitsch, Leva). Allerdings konnte kürzlich Foà die gefäßerweiternde Wirkung dieses Präparats experimentell nachweisen. Nach intravenösen Injektionen von Natrium silicicum (0,01 g in wässeriger Lösung), einem Mittel, welches von Scheffler und Sartory als depressorisch wirksam beschrieben wurde, sahen wir im akuten Versuch manchmal einen vorübergehenden mäßigen Abfall des Blutdrucks; bei längerer Anwendung war jedoch diese Therapie ohne Einfluß auf die Druckwerte, gleichgültig welcher Genese die Hypertension war. Das von Dresel besonders bei beginnenden Hypertonien mit Erfolg angewendete Hypotonin stand uns nicht zur Verfügung.

Von Pal wurde die günstige Beeinflussung von Hypertensionen, besonders von akuten urämischen Drucksteigerungen, durch Papaverin hervorgehoben. In neuester Zeit hat derselbe Autor eine Mischung von Papaverin und Atropin unter dem Namen Troparin angegeben. Durch subcutane Injektionen dieses Mittels erhielten wir in einer Reihe von Fällen einen deutlichen Druckabfall, nicht nur im akuten Versuch, sondern auch bei wiederholten therapeutischen Gaben. Diese Drucksenkung erfolgte aber wie die Nitritwirkung nur bei peripher angreifenden Hypertensionen, auch bei Nephritiden; bei zentralem Hochdruck hatte sie keinen Effekt.

Dagegen konnten wir in den Fällen letzterer Art durch fortgesetzte intramuskuläre Vaccineurininjektionen in der bekannten steigenden Dosierung oft erhebliche Drucksenkungen erzielen[1]). Holler hat angegeben, daß diese

[1]) Vielleicht ist die Wirkung des von Zuelzer (Therapie d. Gegenw. 1922. S. 254) in die Therapie der Hypertensionen eingeführten Depressins der Vaccineeinwirkung ähnlich, da es sich bei beiden Medikationen um parenterale Eiweißeinverleibung handelt.

Medikation bei „genuinem Hochdruck“ depressorischen Effekt hat. Unsere therapeutischen Versuche erfolgten von der Überlegung ausgehend, daß dem Vaccineurin als neurotropem Mittel möglicherweise ein Einfluß auf die zentral bedingten Hypertensionen zukommen könnte. Über die nähere Wirkungsweise dieser Therapie fehlt uns vorläufig jeder Anhaltspunkt. Bei allen peripher bedingten Blutdrucksteigerungen war die Vaccineurintherapie völlig wirkungslos.

Die von vielen Seiten im Tierexperiment beobachtete Blutdrucksenkung nach Zufuhr von Schilddrüsenextrakten (Oliver und Schaefer, Biedl u. a.) ließen sich in einigen Versuchen an hypertonischen Patienten nicht nachweisen.

Bei Zuständen mit Hochdruck, welche sich bei Frauen zur Zeit des Klimakteriums einstellen, soll nach Schickele und F. Meier Zufuhr von Ovarialsubstanz depressorisch wirken. Wir haben diese Medikation bei einer Anzahl einschlägiger Fälle versucht, haben jedoch nicht immer Erfolg gehabt. Wir müssen uns mit F. Meier dahin aussprechen, daß der Effekt der Ovarialtherapie ein wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung des klimakterischen Hochdrucks darstellt.

Spezieller Teil.

I. Die zentralen Hypertensionen.

a) Der zentral-psychische und zentral-mechanische Hochdruck.

In diese Gruppe gehören zunächst die vorübergehenden „psychischen“ Blutdrucksteigerungen, über deren „zentrale“ Genese keine Zweifel möglich sind. Bei stärkeren psychischen Reizen dürfte vorübergehender Anstieg des Blutdrucks eine physiologische Erscheinung darstellen. Steigt aber der Druck schon bei geringfügigen psychischen Reizen, wie ihn z. B. die Angst vor der ersten ungewohnten Blutdruckmessung auslösen kann, auf pathologisch hohe Werte an, so sind wir geneigt, eine erhöhte Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums als Hilfsfaktor anzunehmen, zumal dieses Phänomen nur bei einer geringen Zahl scheinbar „normaler“ Personen auftritt. Bei dem Mangel äußerer Ursachen für diese erhöhte Anspruchsfähigkeit des Gefäßzentrums hat die Auffassung Berechtigung, daß diese Erscheinung auf einer angeborenen konstitutionellen Anomalie beruht, wobei anzunehmen wäre, daß ein bei normalen Vasomotoren noch unterschwelliger Reiz bei erhöhter Reaktionsfähigkeit zu einer erkennbaren Blutdrucksteigerung führt. In ähnlicher Weise sind wohl auch die vorübergehenden Drucksteigerungen, der „labile Blutdruck“ bei einer Reihe neurasthenischer Zustände zu deuten, hier ist vor allem die sog. neuropathische Konstitution in Betracht zu ziehen (vgl. J. Bauer). Wissen wir doch, daß sich die Neurasthenie auf eine in der Anlage gegebene Konstitutionsanomalie aufbaut!

Es erübrigt sich, Beispiele für die „psychische“ Hypertension anzuführen, da sie jedem Arzte in größerer oder geringerer Zahl untergekommen sein dürften.

Für bestimmte Fälle muß angenommen werden, daß das dauernde Bestehen von psychischen Reizen in späterer Zeit einen permanenten Hochdruck hervorruft. Goldscheider hat diese Annahme für die Genese der essentiellen Hypertonie gemacht und Rosin meint, daß „psychische Erregungen in Permanenz" die Ursache für dauernden Hochdruck abgeben können. Es könnte sich hierbei nur um Hypertension zentraler Genese handeln. Bei solchen Kranken haben wir häufig eine „neurasthenische" Anamnese erheben können.

Ob die leichten Erhebungen des Blutdrucks, welche bei Psychosen, und zwar besonders bei melancholischen Zuständen (Pilcz, Schüle, Apelt, Gibson) vorkommen, in Beziehung zu den psychischen Drucksteigerungen stehen, können wir nicht entscheiden, da wir keine Gelegenheit hatten, derartige Erscheinungen zu beobachten.

Mechanische Reizung des Vasomotorenzentrums kommt vor allem infolge von Steigerung des Cerebrospinaldrucks zustande. Zentral-mechanischer Hochdruck wird daher nur dann diagnostiziert werden dürfen, wenn Anzeichen von manifestem oder latentem Hirndruck vorhanden sind (Pulsverlangsamung, Kopfschmerz, Erbrechen, Stauungspapille usw.). Auch erhöhte Werte für den Lumbaldruck werden in dieser Richtung zu verwenden sein, wenn auch niedriger Lumbaldruck erhöhten Cerebrospinaldruck nicht ausschließt (Eskuchen). Da aber Hirndruck Folge oder Begleiterscheinung verschiedener Formen von Hochdruck sein kann, so wird die Annahme einer zentral-mechanischen Hypertension von dem Umstand abhängen, ob der Blutdruck mit Schwinden der Hirndruckerscheinungen zur Norm absinkt. Nach Lumbalpunktion erfolgte in diesen Fällen immer ein Absinken des Blutdrucks, während Aderlaß den Druck nicht veränderte. Der Zuckergehalt im Liquor cerebrospinalis war meist erhöht, da in solchen Fällen cerebrale Reizzustände vorliegen (vgl. S. 353). Allerdings besteht bei schweren akuten Cerebralprozessen häufig Hyperglykämie, so daß die Steigerung des Liquorzuckers nicht zu verwerten ist. Einige Beispiele mögen unsere Auffassung erläutern.

Beispiel 1[1]. 68 jährige Beamtenwitwe, leidet seit mehreren Jahren an Kopfschmerzen und Schwindelanfällen; gestern ist sie zusammengestürzt und seither bewußtlos. Bei der Einlieferung tiefes Koma, es besteht Parese des linken Facialis in allen drei Ästen und rechtsseitige Lähmung der Extremitäten; Babinski beiderseits positiv, rechts stärker als links. Keine Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße gerade und weich, Puls 60, Blutdruck 150 mm Hg. Im Harn Albumen in Spuren, Zucker negativ, Urobilinogen vermehrt, vereinzelte Zylinder; die Harnmenge vermindert, spezifisches Gewicht bis 1025. Es wird eine frische Blutung in die linke Ponshälfte angenommen. Am nächsten Tage leichte, Benommenheit, Puls und Blutdruck unverändert. Bei der Lumbalpunktion findet sich hoher Lumbaldruck (35 mm Hg), leichte Globulin-, keine Zellvermehrung, Wassermann in Blut und Liquor negativ. Liquorzucker 0,09%. Kurze Zeit nach der Lumbalpunktion sinkt der Blutdruck auf 127, der Puls steigt auf 76. In den folgenden Tagen ist das Sensorium vollkommen frei, die Paresen sind zurückgegangen, Blutdruck 112—115. Während der weiteren Beobachtung bleibt der Blutdruck unverändert normal, er beträgt 4 Wochen später 118 mm.

[1] Um Raum zu sparen, werden nur Auszüge aus den Krankengeschichten mit den für die Differentialdiagnose wichtigen Daten gebracht. Aus äußeren Gründen, welche uns die genaue Beobachtung einer größeren Zahl von Männern erschwerten, finden sich unter den angeführten Beispielen bedeutend mehr weibliche als männliche Patienten. Es soll damit keineswegs gesagt sein, daß Hochdruck bei Frauen häufiger ist als bei Männern. Unser Material umfaßt etwa 250 weibliche und ungefähr 50 männliche Individuen.

In diesem Falle ist die Hirndrucksteigerung aus den klinischen Symptomen und aus dem hohen Stand des Liquordruckes zu erschließen. Für renalen Hochdruck liegt kein Anhaltspunkt vor, da die geringfügige Albuminurie und Cylindrurie bei akuten schweren Cerebralprozessen ein gewöhnliches Vorkommnis bildet. Der Abfall des Blutdrucks nach der Lumbalpunktion mit dem Schwinden der Hirndrucksymptome weist dagegen mit Sicherheit auf den zentral-mechanischen Ursprung der Blutdrucksteigerung hin.

Die Lumbalpunktion bildet bei dieser Form des Hochdrucks keinen unbedingt notwendigen Eingriff, da der Blutdruck niemals eine bedrohliche Höhe erreicht und nicht selten auch ohne Lumbalpunktion binnen kurzer Zeit zur Norm absinkt, wie aus dem nachfolgenden Beispiele hervorgeht.

Beispiel 2. 75jährige Pfründnerin. Vor 3 Tagen angeblich aus voller Gesundheit schwerer apoplektischer Insult mit rechtsseitiger Hemiplegie, Hemianästhesie und Hemianopsie. Zur Zeit der Spitalaufnahme besteht noch tiefes Koma. Keine Herzhypertrophie. Gefäße gerade und weich, Puls 64, Blutdruck 137. Harnbefund negativ. Mit Besserung des Zustandes sinkt der Blutdruck in den folgenden Tagen auf 122, 121, 113, 106, 100. Dabei gute Herzkraft. Drei Wochen später starb die Patientin an hypostatischer Pneumonie. Aus dem Obduktionsbefund: Große Blutung im linken Linsenkern und Capsula interna, mäßige Atherosklerose der basalen Hirngefäße, sonst keine Arteriosklerose bis auf vereinzelte hyaline Plaques in der Aorta. Exzentrische Hypertrophie des rechten Ventrikels bei chronischem Lungenemphysem. Einfache Stauungsnieren.

Hier fiel der Blutdruck mit dem Zurückgehen der Hirndruckerscheinungen ohne besondere therapeutische Maßnahmen zur Norm ab. Das Fehlen von renalen oder sklerotischen Gefäßveränderungen sowie von Hypertrophie des linken Ventrikels bestätigte unsere Auffassung, daß die Blutdrucksteigerung durch mechanische Reizung des Vasomotorenzentrums bedingt war. Man könnte daran denken, daß der Abfall des Blutdrucks auf Herzschwäche oder auf die später aufgetretene Pneumonie zurückzuführen war, doch spricht gegen eine solche Annahme die Tatsache, daß der Puls trotz der Drucksenkung unter klinischen Zeichen von Besserung des Allgemeinbefindens gleich blieb und daß sich die Pneumonie erst drei Tage vor dem Tode unter Fieber und Tachykardie einstellte, ohne daß der Blutdruck durch dieses Ereignis beeinflußt wurde. Es wurde noch einen Tag ante exitum 100 mm Hg gemessen.

Außer bei Gehirnblutungen wurde zentral-mechanischer Hochdruck häufig bei Erweichungen auf thrombotischer oder embolischer Basis angetroffen; bei den Fällen der letztgenannten Kategorie allerdings nur zuweilen, da die embolischen Encephalomalacien bekanntlich sehr häufig bei Mitralstenose vorkommen, bei welchem Herzfehler stärkere Arbeit des Herzens trotz allgemeiner Gefäßkontraktion eine Erhebung des Blutdrucks nur schwer bewerkstelligen kann. Ein hierher gehöriger Fall sei erwähnt:

Beispiel 3. 68jährige Schlossersfrau. Vor 10 Jahren Gelenkrheumatismus, seither Herzbeschwerden; am Tage vor der Spitalsaufnahme apoplektiformer Insult. Es findet sich rechtsseitige Hemiplegie, am Herzen der typische Befund einer Mitralstenose. Puls 60, Blutdruck 143, sinkt in den folgenden Tagen auf 120.

Von anderen Gehirnprozessen haben wir noch bei manchen Fällen von Encephalitis, Hirntumor und bei einer Kranken mit cholämischem Koma bei Lebercirrhose leichte Erhöhungen des Blutdrucks beobachtet, welche am ehesten als mechanische Reizung des Gefäßzentrums zu deuten waren, wie z. B. in nachstehendem Falle:

Beispiel 4. 54jährige Bedienerin. Seit einigen Wochen rechtsseitiger Kopfschmerz, Erbrechen, zeitweise bestehen Anfälle vorübergehender Bewußtlosigkeit. Es findet sich leichte rechtsseitige Hemiplegie, das Herz ist nicht hypertrophisch, die Gefäße eng und weich; Augenbefund [1]): Beiderseits Stauungspapille (im weiteren Verlauf rasch zunehmend). Der Blutdruck war anfangs völlig normal (100—110), der Puls 88—96. Acht Tage nach der Spitalsaufnahme trat zunehmende Somnolenz ein und der Blutdruck stieg während dieser Zeit allmählich auf 118, 128, 133, 145. Dieser Wert wurde an einem Tage erreicht, an welchem die Patientin vollständig bewußtlos war. Am nächsten Tage war das Sensorium wieder vollkommen frei. (Ein so rascher Wechsel des Zustandes ist bekanntlich bei Hirntumoren kein seltenes Vorkommnis.) Der Blutdruck betrug an diesem Tage 118. Einige Zeit später trat neuerlich starke andauernde Benommenheit auf. Blutdruckwerte: 145, 165, 160, 157, 143, 155. Es wurden einige Lumbalpunktionen vorgenommen. Bei der ersten, welche zur Zeit der normalen Druckwerte ausgeführt wurde, war nur mäßig erhöhter Lumbaldruck vorhanden. Zur Zeit des höchsten Blutdruckanstiegs betrug der Liquordruck aber den enorm hohen Wert von 51 mm Hg. Der Liquor war stark xanthochrom, die Globulinreaktionen stark positiv, 4 Zellen im Kubikmillimeter, Liquorzucker 0,15°/₀ (bei 0,10°/₀ Blutzucker und zuckerfreiem Harn). Auf Lumbalpunktion trat nur sehr geringer Abfall des Blutdrucks ein, nachdem ein deutlicher Druckanstieg vorhergegangen war. Nach sechswöchigem Spitalsaufenthalt kam die Kranke ad exitum. Die klinische Diagnose — Stirnhirntumor — wurde durch die Sektion bestätigt. Es fand sich ein apfelgroßes Duraendotheliom im rechten Stirnlappen. Herz und Nieren ohne besonderen Befund, die Gefäße zart.

An der Diagnose Hirntumor konnte nach der Anamnese, den klinischen Symptomen, der Stauungspapille und dem Liquorbefund kein Zweifel sein. Bemerkenswert ist der Parallelismus zwischen Blutdruckwerten und Hirndruckerscheinungen, welcher unsere Annahme von der zentral-mechanischen Natur der Hypertension bestätigte. In demselben Sinne war die Zuckervermehrung im Liquor zu deuten. Auf Lumbalpunktion erfolgte in diesem Falle keine starke Drucksenkung. Diese Erscheinung dürfte so zu erklären sein, daß die außerordentliche Steigerung des Cerebrospinaldrucks durch die Entfernung von wenigen Kubikzentimetern Liquor nicht vermindert wurde, welche Annahme um so wahrscheinlicher ist, als aus Vorsicht nur eine geringe Menge Liquor abgelassen wurde.

Als mechanische Reizung des Vasomotorenzentrums durch Hirndruck dürfte ferner die von Segerath beobachtete Blutdrucksteigerung bei Hirnverletzten zu betrachten sein. Es muß jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, daß keineswegs bei allen Prozessen, welche mit Steigerung des Cerebrospinaldrucks einhergehen, Hypertension anzutreffen ist. Wir sahen beispielsweise in keinem Falle von Meningitis, einer Erkrankung, bei welcher regelmäßig Hirndrucksteigerung besteht, erkennbare Erhöhung des arteriellen Drucks. Bekanntlich sind auch bei der Mehrzahl der Hirntumoren, Encephalitiden sowie bei einer Reihe von Encephalomalacien normale Blutdruckwerte vorhanden. Worauf dieses verschiedene Verhalten des Blutdrucks bei Hirndrucksteigerung zu beziehen ist, läßt sich derzeit nicht mit Sicherheit entscheiden. Entweder muß ein Zusammenhang mit der Lokalisation der Hirnläsion gesucht werden, welche die Ursache der Hirndrucksteigerung ist; bei einer solchen Auffassung würde sich die zentral-mechanische Hypertension pathogenetisch dem weiter unten beschriebenen zentral-läsionellen Hochdruck

[1]) Die Mehrzahl der Augenbefunde an unseren Kranken wurden von Herrn Assistenten Dr. L. v. Sallmann erhoben, welchem auch an dieser Stelle wärmstens gedankt sei.

nähern. Es könnte sich aber auch bei bestimmten Prozessen eine Unterempfindlichkeit des Vasomotorenzentrums einstellen, wodurch der Reiz des erhöhten Cerebrospinaldrucks wirkungslos würde. Endlich wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß das Gefäßzentrum in den Fällen zentral-mechanischer Drucksteigerung von vornherein leichter erregbar ist. Es wären dies dann jene Fälle, von welchen oben gelegentlich der psychischen Drucksteigerung gesprochen wurde.

Nicht selten gesellt sich zentral-mechanische Hypertension zu einer anderen Form von Hochdruck, wenn Ereignisse eintreten, welche eine Hirndrucksteigerung verursachen, wie z. B. ein apoplektischer Insult. Es stellt sich unter solchen Umständen eine schon von Gibson beobachtete Überhöhung des arteriellen Drucks ein, welche gleich uns auch Pal auf die intrakranielle Spannung zurückgeführt hat. Eine solche Kombination war im folgenden Falle nachzuweisen:

Beispiel 5. 72jährige Kaufmannswitwe, war immer gesund bis auf leichte Magenbeschwerden in den letzten Jahren. Seit 10 Tagen Schlaflosigkeit und Schwindel. Drei Tage vor der Einlieferung plötzliches Auftreten einer linksseitigen Halbseitenlähmung ohne Bewußtlosigkeit. Bei der Aufnahme wird außer linksseitiger Hemiplegie deutliche Herzhypertrophie festgestellt, die peripheren Gefäße sind geschlängelt und verdickt, Puls 60, Fundi normal. Im Harn Albumen positiv, kein Zucker, Urobilinogen bis zur doppelten Verdünnung, kein Blut, einzelne hyaline Zylinder; Harnmenge vermindert, spez. Gew. 1021. Blutzucker 0,13% (frische Apoplexie!), Cholesterin 2,6 g auf 1000. Auf Aderlaß erfolgte kein Abfall des Blutdrucks. Bei der Lumbalpunktion findet sich stark erhöhter Lumbaldruck (32 mm/g), keine Globulin-, keine Zellvermehrung, Wassermann negativ, Liquorzucker 0,10%. Der Blutdruck fiel nach der Lumbalpunktion um 35 mm. Am nächsten Tage stieg der Blutdruck wieder auf 230 und fiel dann mit Besserung des Zustandes auf 210, 195, 190, 185, 195, auf welcher Höhe er sich weiterhin konstant hielt. Die Albuminurie und Cylindrurie blieb bestehen. Beim Konzentrationsversuch höchstens spez. Gew. 1022.

Hier handelt es sich um einen durch anatomische Gefäßveränderungen bedingten Hochdruck, und zwar lassen sich sklerotische Veränderungen außer an den palpablen Gefäßen an den Gehirngefäßen und in der Niere annehmen (ständige Albuminurie und Cylindrurie, leichte Konzentrationseinschränkung). Auch die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blutserum kann in dieser Richtung gewertet werden. Die geringgradige Hyperglykämie ist ohne Bedeutung, da sie ein gewöhnliches Vorkommnis bei frischen Apoplexien bildet (Reizung des Zuckerzentrums ?). Die anfängliche starke Erhebung des Blutdrucks auf 250 mm kann nicht auf der anatomischen Gefäßverengerung allein beruhen, da sie durch Lumbalpunktion prompt zu beeinflussen war. Mit Rücksicht auf die klinischen Hirndrucksymptome und den hohen Lumbaldruck ist die Überhöhung des Blutdrucks auf mechanische Reizung des Gefäßzentrums zu beziehen.

Da die zentral-mechanische Hypertension nur eine Teilerscheinung der Hirndrucksteigerung ist, so fällt Prognose und Therapie dieses Zustandes mit der des Hirndrucks zusammen. Die Blutdrucksteigerung erreichte in reinen Fällen niemals eine bedrohliche Höhe, nur bei Komplikationen wie in dem zuletzt erwähnten Fall wird die Lumbalpunktion als depressorische Maßnahme indiziert sein.

b) Der zentral-läsionelle Hochdruck.

In einer gewissen Beziehung zur zentral-mechanischen Blutdrucksteigerung steht diejenige Art des Hochdrucks, welche durch einen Reizzustand des Vasomotorenzentrums infolge krankhafter Veränderungen der Gehirnsubstanz in

der Nähe dieses Zentrums bedingt ist und welche am besten als „zentralläsionelle" Hypertension zu bezeichnen wäre. Diese Form des Hochdrucks ist vor allem bei isolierter Sklerose der Hirnarterien anzutreffen. Sie betrifft Fälle, wie sie von Riebold und Lippmann näher beschrieben wurden und welche von Munk als „hypertonische Hirnsklerose" geführt werden. Die Mehrzahl der hypertonischen Zustände, welche zu Apoplexien und Gehirnerweichungen führen, dürften in diese Gruppe gehören (vgl. Lippmann).

Bei den Kranken mit zentral-läsioneller Hypertension weist häufig schon die Anamnese auf eine Affektion des Gehirns hin (Kopfschmerz, Schwindelanfälle usw.). Nicht selten wurde auch über familiäres Auftreten von Schlaganfällen berichtet. Somatisch wurde durchwegs starke Herzhypertrophie gefunden, die peripheren Gefäße waren meist nicht verändert, manchmal leicht geschlängelt und verdickt. Bei einigen Kranken waren Veränderungen im Augenhintergrund vorhanden. In reinen Fällen wurden niemals Anzeichen für schwerere Nierenveränderungen angetroffen. Das Blut enthielt regelmäßig normale Mengen von Reststickstoff, Hyperglykämie fand sich nur bei frischen apoplektischen Insulten. Die Cholesterinwerte im Blut waren bei einigen Patienten deutlich erhöht. Der Lumbaldruck war meist innerhalb der Norm gelegen, dagegen war der Zuckergehalt des Liquors fast durchwegs vermehrt, da es sich in diesen Fällen um cerebrale Reizzustände handelt. Einige Male wurde auch der Rest-N-Gehalt in der Lumbalflüssigkeit deutlich erhöht angetroffen. Der Blutdruck ist bei dieser Form des Hochdrucks nicht völlig konstant, sondern mäßigen Schwankungen unterworfen. Die Lumbalpunktion ruft stets einen vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks hervor (erhöhte Erregbarkeit des Gefäßzentrums bei Schädigung des Cortex infolge sklerotischer Veränderungen der Hirnarterien!), sie ist jedoch von keiner starken Senkung des Blutdrucks gefolgt, da der durch anatomische Schädigung der Hirngefäße bedingte Reizzustand des Vasomotorenzentrums durch die Lumbalpunktion keinerlei Veränderungen erfährt. Aderlaß ist ohne Einfluß auf die Höhe des Blutdrucks, nach Coffein- und Strychnininjektion steigt der Druck an.

Als Beispiele seien angeführt:

Beispiel 6. 67jährige Verschließerin. In der Familie ist einige Male Apoplexie und Herzleiden vorgekommen. Bei der Patientin bestehen seit 5 Jahren leichte Herzbeschwerden. Vor mehreren Monaten traten Kopfschmerzen, Ohrensausen und Schwindelanfälle hinzu, in letzter Zeit bis zu sechs starken Schwindelanfällen täglich. Bei der ödemfreien Kranken ist ausgesprochene Herzhypertrophie nachweisbar, die peripheren Gefäße sind weich und gerade, Puls 72, Blutdruck 185. Nervenbefund negativ, Fundi normal. Im Harn anfangs Spuren von Eiweiß. Urobilinogen etwas vermehrt, ganz vereinzelte Zylinder, nach einigen Tagen Harnbefund negativ. Die Harnmenge eher etwas vermindert, Konzentration bis 1026. Im Blut: 0,11% Zucker, 41 mg-Prozent Rest-N, Wassermann negativ. Der Liquor zeigt leichte Globulinvermehrung, 1 Zelle im Kubikmillimeter. Zuckergehalt 0,10%; Lumbaldruck normal (26 mm Hg). Die Blutdruckwerte schwankten ziemlich stark, zwischen 170 und 205. Auf Lumbalpunktion starker Anstieg, kein Abfall des Drucks, nach Coffeininjektion dasselbe Verhalten. Nach einem Aderlaß von 200 ccm nur ganz geringe vorübergehende Drucksenkung um 18 mm.

Wegen des starken Schwankens der Druckwerte war in diesem Falle ein „anatomischer" Hochdruck auszuschließen. Gegen eine Beteiligung der Niere an dem Zustandekommen der Hypertension spricht das Fehlen renaler Ödeme, die gute Konzentrationskraft der Nieren und der normale Gehalt des Blutes an Reststickstoff. Die nur bei der Spitalsaufnahme vorhandene geringgradige

Albuminurie läßt sich zwanglos auf eine leichte Stauungsniere zurückführen. Die Anamnese, der starke Druckanstieg nach Lumbalpunktion und Coffeininjektion sowie die Vermehrung des Liquorzuckers bei normalem Blutzuckerspiegel weisen mit großer Wahrscheinlichkeit auf cerebrale Reizzustände, daher auf zentrale Genese des Hochdrucks hin. Für zentral-mechanische oder zentral-toxische Hypertension waren keine Anhaltspunkte vorhanden. Alle diese Momente rücken die Annahme einer isolierten Sklerose der Hirngefäße und einer hierdurch bedingten zentralen Vasomotorenreizung als Ursache der Blutdrucksteigerung in den Vordergrund. Ähnlich ist folgender Fall:

Beispiel 7. 61jährige Bäuerin, war immer gesund, bis sie vor 2 Jahren eine Abnahme der Sehschärfe bemerkte. Damals wurde sie auch „vom Schlage gestreift." Seit dieser Zeit treten häufig Schwindelanfälle mit vorübergehenden halbseitigen Lähmungserscheinungen auf, dabei ist meist auch die Sprache erschwert. Die klinische Untersuchung ergibt starke Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße etwas geschlängelt und verdickt, Puls 76, Blutdruck 195. Neurologisch ist eine leichte rechtsseitige Hemiparese nachweisbar. Augenbefund: Retinitis mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen. Im Harn anfangs Eiweiß in Spuren, keine Zylinder, die Harnmenge stark vermindert, spez. Gew. 1025 (Stauungsharn!). Im Blutserum 2,1 g-Prozent Cholesterin, Wassermann negativ. Liquorbefund normal (Zucker wurde nicht bestimmt). Nach Lumbalpunktion steigt der Blutdruck um 37 mm, kein Abfall. Aderlaß von 100 ccm ändert den Druck in keiner Weise, trotzdem spontan beträchtliche Druckschwankungen vorkommen. Die Werte in weiterem Verlaufe waren: 177, 200, 165, 215, 198, 223, 175 usw.

Aus dem starken Schwanken des Hochdrucks und der Erfolglosigkeit von Lumbalpunktion und Aderlaß bei einer Patientin mit multiplen kleinen Erweichungsherden im Gehirn ist eine Hypertension zentral-läsioneller Genese zu erschließen. Bemerkenswert ist der Augenbefund, welcher einen weiteren Hinweis auf die sklerotischen Veränderungen an den Hirngefäßen bringt.

Schwerere Augenveränderungen bestehen in nachstehendem Falle:

Beispiel 8. 79jährige Arbeiterswitwe. Der Vater starb an Schlaganfall, die Mutter an Wassersucht. Die Patientin litt häufig an Migräne. Vor einem Jahre traten Sehstörungen auf, welche seither allmählich zugenommen haben. Keine wesentliche Herzbeschwerden. Bei der Kranken besteht hochgradige Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße etwas verdickt und geschlängelt. Puls 58—64. Neurologischer Befund negativ. Am Augenhintergrund finden sich beiderseits streifige, stellenweise rosenkranzartige Netzhautblutungen um die Papillen. Im Harn minimale Spuren Eiweiß, keine Zylinder, Harnmenge etwas vermindert. Konzentration bis 1025. Blutzucker 0,12°/₀, Rest-N 28 mg-Prozent, Cholesterin 2,9 g-Promille. Liquorbefund normal bis auf Vermehrung des Zuckergehaltes (0,09°/₀) und des Rest-N (45 mg-Prozent), Blutdruck 170—230, ziemlich stark schwankend, auf Lumbalpunktion Druckanstieg, kein Abfall, auf Coffeininjektion leichter Anstieg, Abfall um 20 mm.

Auch hier spricht vor allem die Labilität der Druckwerte gegen die Annahme eines anatomischen Hochdrucks. Die gute Konzentrationsfähigkeit des Harns schließt trotz der schweren Augenveränderungen Nierenfunktionsstörungen aus. Die starke Vermehrung des Rest-N im Liquor deutet auf Stoffwechselstörungen im Gehirn.

Die isolierte Sklerose der Hirngefäße konnte in einer Reihe derartiger Fälle auch pathologisch-anatomisch nachgewiesen werden wie in

Beispiel 9. 67jährige Bedienerin, hatte in ihrer Jugend Bleichsucht. Vier Tage vor der Spitalsaufnahme langsam einsetzende rechtsseitige Körperlähmung mit leichter Benommenheit und Sprachstörungen. Bei der Einlieferung besteht leichte Trübung des Sensoriums, totale rechtsseitige Hemiplegie und geringe motorische Aphasie. Das Herz dilatiert und hypertrophisch, die Radialgefäße etwas geschlängelt, aber nicht rigid. Puls

80, Blutdruck 170. Ausgesprochener Stauungsharn mit geringgradiger Albuminurie und Cylindrurie, Urobilinogen vermehrt, spez. Gew. 1028, die Harnmenge stark vermindert. Nach Lumbalpunktion starker Anstieg des Blutdrucks, kein Abfall; der Lumbaldruck normal (27 mm Hg), im Liquor keine Globulin- oder Zellvermehrung, Wassermann negativ. In den folgenden Tagen stellt sich unter Fiebersteigerung eine hypostatische Pneumonie ein und der Blutdruck sinkt mit dem Nachlassen der Herzkraft auf 163 (Puls 80), 158 (100), 149 (124), 145 (146). Exitus 10 Tage nach dem Insult. Es wurde klinisch zentral-läsionelle Hypertension infolge von Sklerose der Hirngefäße und eine frische thrombotische Erweichung in der linken Hemisphäre angenommen. Bei der Obduktion fand sich hochgradige Atherosklerose der basalen Hirngefäße. Die Gefäße im Innern des Gehirns klaffend. Thrombotische Erweichung im linken Streifenhügel. Ausgesprochene Hypertrophie beider Herzventrikel, chronisches Lungenemphysem, in der Aorta vereinzelte atherosklerotische Herde, die übrigen Gefäße normal. Geringgradige Stauung der Leber, fettige Degeneration der Nieren.

Der anatomische Befund bestätigte vollkommen die klinische Annahme einer isolierten Sklerose der Hirngefäße, er erbrachte weder Anhaltspunkte für renalen, noch für anatomischen Hochdruck.

Im späteren Verlaufe scheint zentral-läsioneller Hochdruck manchmal in anatomische Hypertension überzugehen, wie aus der nachfolgenden Krankengeschichte zu entnehmen ist:

Beispiel 10. 50jährige Köchin. Die Mutter starb an Wassersucht. Die Kranke selbst litt in ihrer Jugend an Herzklopfen und Ohnmachtsanfällen. Seit einigen Monaten bestehen Kopfschmerzen und zeitweise Schwindelanfälle. Die Untersuchung ergibt hochgradige Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße sind gerade, nicht verdickt; Puls 72, Blutdruck 260. Die Patellarreflexe gesteigert, Babinski beiderseits positiv, Nystagmus beim Blick nach links, Augenbefund negativ. Im Harn anfangs Spuren Albumen, ganz vereinzelte hyaline Zylinder, später völlig normaler Harnbefund. Harnmenge normal, gute Konzentrationsfähigkeit, bis 1025. Blutzucker 0,09%, Wassermann im Blut und Liquor negativ. Bei der Lumbalpunktion findet sich normaler Liquordruck (26 mm Hg), geringgradige Globulinvermehrung, 3 Zellen im Kubikmillimeter, Liquorzucker 0,10%. Im Laufe der Beobachtung schwankt der Blutdruck zwischen 210 und 260. Nach Lumbalpunktion starker Druckanstieg, kein Abfall, ebenso nach Coffeininjektion. Aderlaß ändert den Druck nicht. Jod- und Nitrittherapie ohne Effekt. — Drei Jahre später kommt die Patientin wieder in unsere Behandlung; sie hat ein Jahr früher einen leichten Schlaganfall erlitten. Derzeit keine Lähmung mehr. Im übrigen bestehen dieselben Beschwerden wie beim ersten Spitalsaufenthalt. Der klinische Befund ist nicht wesentlich verändert, doch sind die peripheren Gefäße jetzt deutlich rigid und geschlängelt, die Aorta perkutorisch und röntgenologisch erweitert. Im Harn ständig Albumen ($^1/_4$‰) und Zylinder bei normaler Konzentrationskraft (1026). Blut- und Liquorzucker unverändert, im Blutserum 42 mg% Rest-N, 3,3 g‰ Cholesterin. Blutdruck 265, sehr konstant, während der Beobachtungszeit nicht unter 250 sinkend; er wird weder durch Lumbalpunktion, noch durch Aderlaß, Coffein- oder Strychnininjektion beeinflußt, auch nach Atropininjektion kein Druckabfall.

Beim ersten Spitalsaufenthalt war mit großer Wahrscheinlichkeit Hochdruck zentral-läsioneller Genese anzunehmen („cerebrale“ Anamnese, Liquorzuckervermehrung bei normalen Blutzuckerwerten, Verhalten des Blutdrucks nach Lumbalpunktion und Aderlaß). Drei Jahre später haben sich aber Zeichen von sklerotischen Veränderungen an den peripheren Gefäßen, an der Aorta, an den Nierengefäßen eingestellt, der Blutdruck ist sehr konstant, wird durch keinerlei Eingriffe beeinflußt. Für „renalen“ Hochdruck liegt kein Anhaltspunkt vor, da keine Ödeme bestehen, die Konzentrationskraft der Niere normal und der Blut-Rest-N nicht vermehrt ist. Deshalb wurde zu diesem Zeitpunkt anatomischer Hochdruck diagnostiziert. Möglicherweise tritt der Übergang von zentral-läsioneller in anatomische Hypertension häufiger ein, er ist aber am ausgeprägten anatomischen Hochdruck nicht mehr festzustellen. Ein großer

Teil der Patienten mit zentral-läsioneller Blutdrucksteigerung dürfte aber frühzeitig an Apoplexie zugrunde gehen, bevor noch die sklerotischen Gefäßveränderungen vom Gehirn auf das übrige Körpergebiet übergriffen haben.

Nach den vorstehenden Ausführungen bietet die Diagnose einer zentral-läsionellen Hypertension keine größeren Schwierigkeiten. In der Mehrzahl der Fälle ist sie schon rein klinisch aus der Anamnese, der Anwesenheit von Symptomen, welche auf einen Cerebralprozeß hinweisen, sowie aus dem Fehlen anderweitiger Gefäßveränderungen zu stellen. Die Prognose dieses Zustandes muß als ziemlich ungünstig bezeichnet werden. Quoad vitam ist die Gefahr eines tödlichen apoplektischen Insultes immer eine sehr große, auch quoad sanationem wird man sich keinen großen Hoffnungen hingeben dürfen. Was die Therapie betrifft, so wäre es bei solchen Fällen sicherlich von Vorteil, den hohen Blutdruck zu bekämpfen. Bei der Unmöglichkeit, anatomische Gehirnschädigungen therapeutisch zu beeinflussen, wird aber jede Behandlung wenig Aussicht auf Erfolg haben. Insbesondere hat der oft gerühmte Aderlaß, wie wir zeigen konnten, bei dieser Form des Hochdrucks keinerlei Effekt. Auch Veil betont die Nutzlosigkeit einer Blutentziehung bei drohender Apoplexie. Medikamentöse Therapie (Jod, Nitrite usw.) war in unseren Fällen gleichfalls erfolglos. Man wird sich daher darauf beschränken müssen, alles fernzuhalten, was den Reizzustand des Gefäßzentrums noch erhöhen würde (psychische Erregungen, Anstrengungen, Überlastung des Magens und des Darms, Alkohol- und Nicotinabusus). Daneben kann versucht werden, den sklerotischen Prozeß in den Hirngefäßen durch vorsichtige Jodmedikation wenigstens vorübergehend zum Stillstand zu bringen, obwohl eine solche Therapie nur eine hypothetische Grundlage hat. Immerhin konnten wir durch diese Behandlungsweise zwar kein Sinken des Blutdrucks, jedoch manchmal Besserung des Allgemeinbefindens erzielen.

c) Der zentral-toxische Hochdruck.

Die zentral-läsionelle Hypertension nimmt einen ziemlich breiten Raum unter den Fällen von sog. „essentieller Hypertonie" ein. Noch häufiger haben wir bei diesem Zustande zentral-toxische Blutdrucksteigerung angetroffen. Diese idiopathische Art des zentral-toxischen Hochdrucks wurde von uns seinerzeit als „bulbäre Form der essentiellen Hypertonie" herausgehoben.

Die Fälle von bulbärer Hypertonie lassen sich ziemlich scharf von den übrigen Formen des essentiellen Hochdrucks abgrenzen. Die Anamnese weist in vielen Fällen auf die Beteiligung des Nervensystems hin, d. h. es wird über Kopfschmerzen geklagt, die Kranken geben an, daß sie seit längerer Zeit „sehr nervös" sind und daß mitunter leichter Schwindel auftritt. In anderen Fällen ist die Anamnese vollkommen negativ oder es wird über leichte Atembeschwerden geklagt, wie sie bei allen Formen von essentieller Hypertonie vorkommen. Endlich wurden nicht selten als erste und einzige Beschwerden Sehstörungen angeführt. Häufig ließ sich bei den Patienten hereditäre neuropathische Belastung feststellen, dagegen wurde nur selten berichtet, daß in der Familie Nierenerkrankungen, Wassersucht oder Apoplexie vorgekommen wäre. Neben der Familienanamnese bot in vielen Fällen auch die Eigenanamnese der Patienten Anhaltspunkte für die Annahme einer konstitutionellen Anomalie, nämlich:

spätes Gehen- und Sprechenlernen, auffallend spätes oder frühzeitiges Einsetzen der Menstruation, Dysmenorrhöe, Enuresis nocturna usw. Das Vorhandensein einer Konstitutionsanamolie ließ sich bei einer Reihe dieser Individuen außer aus den anamnestischen Angaben auch aus dem gehäuften Auftreten von Anzeichen körperlicher Abartung (sog. degenerativer Stigmen) erschließen. Es sind dies jene Stigmen, welche zuerst v. Neusser beim Status thymico-lymphaticus beschrieben hatte und welche später von Chvostek für den Morbus Basedowi näher ausgeführt und ergänzt wurden. J. Bauer hat diese Zeichen eingehend beschrieben. Die Häufung derartiger Abartungszeichen bei einem Patienten geben uns nach Chvostek das Recht, bei der Beurteilung von Erkrankungen, welche an solchen Personen auftreten, nach einer ursächlichen Mitbeteiligung konstitutioneller Faktoren zu fahnden, wenn eine Erkrankung wie der essentielle Hochdruck vorliegt, bei welcher uns äußere ätiologische Momente im Stiche lassen. Da über die Ätiologie der essentiellen Hypertonie, wie schon der Name besagt, bis heute keine gesicherten Tatsachen vorliegen, so kann das Bestehen von Konstitutionsanomalien bei der bulbären Form dieser Erkrankung zugunsten der Auffassung verwertet werden, daß bei Hochdruck dieser Genese die Erkrankung im wesentlichen durch in der Anlage gegebene Faktoren bedingt ist. Die Bedeutung konstitutioneller Momente für die Genese der essentiellen Hypertonie wurde schon von vielen Seiten hervorgehoben (vgl. S. 319), doch wird in allen bisherigen Publikationen von der essentiellen Hypertonie im allgemeinen gesprochen, ohne auf die Tatsache Rücksicht zu nehmen, daß dieses Krankheitsbild in eine Reihe von Gruppen zerfällt. So sind auch die verschiedenen Angaben der einzelnen Autoren zu deuten, welche einerseits vom Vorherrschen des Habitus musculodigestivus (sog. Arthritismus), andererseits von neuropathischer Konstitution sprechen, weil sie genetisch differente Fälle beobachtet haben. Unserer Erfahrung nach läßt sich bei vielen Personen ein bestimmter Habitus nicht diagnostizieren; immerhin mag erwähnt werden, daß unter unserem Material von bulbärer Hypertonie (über 50 Fälle) in etwa der Hälfte der Fälle ausgesprochen asthenischer Habitus vorhanden war.

Aus dem somatischen Status der Patienten dieser Gruppe braucht als selbstverständlich kaum angeführt zu werden, daß fast regelmäßig mehr oder weniger hochgradige Herzhypertrophie vorhanden war. Nur wenige Fälle, bei welchen es nach der Anamnese wahrscheinlich war, daß die Hypertension erst ganz kurze Zeit andauere, hatten ein normales Herz. Die peripheren Gefäße waren meist nicht geschlängelt oder rigid, sie mußten jedoch in vielen Fällen als „gebläht" bezeichnet werden. Dieser Zustand des Gefäßes beruht unserer Ansicht nach auf einer angeborenen Anomalie der Gefäßwand oder der Vasomotoren, da er sich auch bei Personen mit normalem Blutdruck findet (vgl. S. 349). Möglicherweise bildet diese Gefäßveränderung die Grundlage, auf welche sich das Krankheitsbild der bulbären Hypertonie aufbaut. Der Nervenbefund war bei diesen Patienten meist völlig negativ, es wurden auch niemals schwerere Cerebralprozesse (Apoplexien oder Erweichungen) beobachtet. Dagegen traten bei manchen Kranken passagere cerebrale Zustände (Paresen, Amaurosen, Aphasien) auf, welche auf vorübergehende cerebrale Zirkulationsstörungen (Gefäßkrämpfe?) bezogen werden mußten. Über den Augenbefund wird noch zu sprechen sein.

Der Harnbefund war in reinen Fällen vollkommen normal, auch die morphologische Blutuntersuchung erbrachte keine besonderen Ergebnisse. Bei einigen Kranken wurde Vermehrung der eosinophilen Leukocyten angetroffen, ohne daß komplizierende Affektionen (Helminthiasis, Dermatosen) diese Blutveränderung erklärt hätten. Die gelegentliche Eosinophilie scheint uns am besten als konstitutionelles Stigma gedeutet werden zu können, zumal Angaben vorliegen, daß bei Konstitutionsanomalien mehr oder weniger häufig Eosinophilie bestehen kann (Guggenheimer, H. Kahler).

Bezüglich der chemischen Blutuntersuchung wäre zu erwähnen, daß der Blutzuckerspiegel durchwegs normale Werte aufwies; das gleiche gilt vom Reststickstoffgehalt des Blutserums. Hypercholesterinämie wurde nur in ganz seltenen Fällen angetroffen, bei welchen unabhängig von der Hypertension Erkrankungen bestanden, welche diese Blutveränderung erklärten (Cholelithiasis, Ikterus usw.). Im Liquor fand sich manchmal leichte Globulinvermehrung (vgl. S. 354); regelmäßig war der Zuckergehalt in der Spinalflüssigkeit erhöht, eine Erscheinung, welche unseres Erachtens auf cerebrale Reizzustände hinweist.

Das Verhalten des Blutdrucks nach diagnostischen Eingriffen soll an einigen Beispielen erörtert werden:

Beispiel 11. 61 jährige Haushälterin. Der Großvater und eine Schwester der Patientin waren geisteskrank. Seit 25 Jahren ist die Patientin „sehr nervös", sie leidet häufig an Kopfschmerzen und in der letzten Zeit manchmal an Schwindelanfällen. Zeitweise bestehen rheumatische Schmerzen im ganzen Körper, besonders in den Extremitäten. Seit 2 Jahren stellt sich anfallsweise Atemnot ein. In den letzten Tagen trat plötzlich vollständige Erblindung des linken Auges auf. Wir finden eine kräftige Patientin mit seit der Jugend sehr geringer Behaarung der Axillen und des Mons Veneris. Die Kopfhaare sind seit dem 36. Lebensjahre ergraut. Das Herz ist in toto vergrößert, der linke Ventrikel hypertrophisch, die Gefäße gerade und weich; Puls 72 bis 84, anfangs arhythmisch, damals bestanden auch leichte Ödeme der Beine. Neurologischer Befund negativ. Die Augenuntersuchung ergibt: Thrombose der linken Zentralvene. Im Harn nur am ersten Tage Spuren von Eiweiß, später keine pathologischen Bestandteile; die Harnmenge anfangs vermindert, später normal, die Konzentrationsfähigkeit gut (— 1023). Blutzucker 0,11°/₀, Cholesterin im Serum 1,5 g°/₀₀, Lumbaldruck 30 mm Hg, im Liquor keine Globulin-, keine Zellvermehrung, Liquorzucker 0,10°/₀, Wassermann in Blut und Liquor negativ. Der Blutdruck schwankte anfangs zwischen 180 und 210 mm. Nach der Lumbalpunktion sank der Blutdruck um 76 mm und hielt sich zwei Tage unter 160, dann stieg er wieder an. Nach Coffeininjektion sank der Druck vorübergehend um 19 mm, nach Strychnin Druckanstieg um 12 mm, auf Morphin kein Abfall. Während eines kurzdauernden fieberhaften Darmkatarrhs sank der Blutdruck vorübergehend auf 145, am nächsten Tage hatte er seine gewohnte Höhe (180) wieder erreicht.

Es handelt sich hier um einen typischen Fall von bulbärer Hypertonie. Renaler Hochdruck kann nicht vorliegen, da die minimale Eiweißausscheidung bei der Aufnahme im Verein mit dem arhythmischen Puls, den Ödemen und der verminderten Harnmenge auf Stauungsniere zu beziehen ist. Die Augenveränderung ist sicher kein nephritisches Symptom, sondern ist auf den allgemeinen Gefäßkrampf und die dadurch bedingte Schädigung der Netzhautgefäße zurückzuführen. Die Anamnese, das Schwanken der Druckwerte, der Druckanstieg nach Strychnin und der Druckabfall nach Coffein sprechen für Hypertension zentraler Genese, die starke Verminderung des Blutdrucks nach Lumbalpunktion deutet auf zentral-toxischen Hochdruck; denn die Lumbalpunktion muß hier als entgiftender Eingriff angesehen werden, da eine

Entlastung bei dem normalen Lumbaldruck und dem Fehlen anderer Hirndrucksymptome nicht in Frage kommt. Ein Aderlaß wurde nicht vorgenommen.

Beispiel 12. 65jährige Hilfsarbeiterin. Der Vater war lungenkrank, eine Schwester starb an Uteruscarcinom. Die Patientin gibt an, früher immer gesund gewesen zu sein. Seit 3 Monaten leidet sie an rheumatischen Schmerzen im Kreuz, in den Armen und Beinen; zeitweise Kopfschmerz. Menses vom 18. bis zum 45. Lebensjahr. Trotz Ehe kein Partus, kein Abortus. Bei der kleinen, stark pigmentierten Patientin findet sich ausgesprochener asthenischer Habitus; von Degenerationszeichen seien angeführt: angewachsene Ohrläppchen, Lingua plicata, fluktuierende 9. und 10. Rippe beiderseits. An der Lunge ist eine linksseitige Spitzenschwiele und eine geringfügige Anwachsung der linken Pleura nachweisbar. Am Herzen mäßige Hypertrophie des linken Ventrikels, kein Anzeichen von Aortensklerose. Die peripheren Gefäße etwas geschlängelt, jedoch nicht rigid, Puls 72 bis 88. Milz etwas vergrößert. Allgemeine Hyperästhesie der peripheren Nervenstämme. Fundi normal. Harnbefund vollkommen negativ, Konzentration bis 1030. Im Blut Wassermann negativ, 0,11% Zucker. Blutdruck 150—160. Nach leichter Jodmedikation, welche den Blutdruck nicht änderte, wurde die Patientin entlassen. Ein Jahr später kam sie wieder in unsere Behandlung. Neben den früheren Klagen bestehen jetzt auch mäßige Atembeschwerden. Der klinische Befund ist im allgemeinen unverändert, nur besteht jetzt leichte Cyanose, mäßige Ödeme der Beine und geringfügige Albuminurie. Die leichten Dekompensationserscheinungen schwinden nach wenigen Tagen. Der Blutdruck 150—175. Blutzucker unverändert 0,11%. Lumbaldruck 39 mm Hg, Liquorbefund normal bis auf den Zuckergehalt, welcher 0,09% beträgt. Die Druckwerte bei Vornahme der Lumbalpunktion waren folgende: ante punct. 170, post punct. 190, nach 5 Minuten 160, nach 10 Minuten 150, nach 30 Minuten 148 nach 1 Stunde 142, nach 2 Stunden 125. Am nächstfolgenden Tage sank der Blutdruck weiter auf 115 und hielt sich während der übrigen Beobachtungszeit (10 Tage) auf dieser Höhe. Die subjektiven Beschwerden waren bedeutend geringer.

Die Diagnose bulbärer Hochdruck ließ sich aus der Anamnese, den schwankenden Blutdruckwerten, dem Fehlen renaler Erscheinungen, vor allem aber aus dem Effekt der Lumbalpunktion stellen. Dieser Eingriff bewirkte, daß der Blutdruck, welcher vorher durch längere Zeit niemals unter 150 gemessen wurde, innerhalb weniger Stunden auf den völlig normalen Wert 115 herabsank und sich während der übrigen Beobachtungszeit von 10 Tagen auf dieser Höhe hielt. Wir sind allerdings weit davon entfernt anzunehmen, daß die Hypertension bei dieser Patientin dauernd verschwunden war. Immerhin ist die langdauernde Erniedrigung des Blutdrucks ein bemerkenswertes Ereignis; da sich gleichzeitig eine Besserung der subjektiven Beschwerden einstellte, so halten wir die Lumbalpunktion in derartigen Fällen für therapeutisch indiziert.

Nicht bei allen Kranken mit bulbärer Hypertonie war der Abfall des Blutdrucks nach der Lumbalpunktion ebenso hochgradig und langanhaltend wie in dem beschriebenen Falle. Doch betrug er stets über 35 mm Hg und währte in der Mehrzahl der Fälle einige Tage, nur selten war die vor dem Eingriff vorhandene Druckzahl schon nach wenigen Stunden wieder erreicht, wie bei der nachstehenden Patientin:

Beispiel 13. 55jährige Taglöhnerin. Der Vater starb an Schlaganfall, die Mutter an Bauchkrebs. Bis auf zeitweise auftretende rheumatische Schmerzen in den Gliedern und in der linken Seite war Patientin völlig gesund bis vor 5 Wochen. Damals bemerkte sie plötzlich eine Abnahme der Sehschärfe des rechten Auges. Sonst bestehen keinerlei Beschwerden. Die Patientin wird von einer Augenstation an uns gewiesen. Die Untersuchung ergibt: Ausgesprochene Hypertrophie des linken Ventrikels, der zweite Aortenton jedoch kaum akzentuiert. Die peripheren Gefäße gerade, weich, aber „gebläht“, Puls 60 bis 68. Augenbefund: Thrombose der rechten Vena temporalis superior. Im Harn keine

pathologischen Bestandteile, die Harnmenge etwas vermindert, spez. Gew. bis 1024. Blutzucker 0,08%, Rest-N 42 mg%, Wassermann negativ. Bei der Lumbalpunktion findet sich normaler Lumbaldruck (27 mm Hg), im Liquor außer Zuckervermehrung (0,09%) keine Veränderug. Der Blutdruck schwankt zwischen 205 und 235; vor der Lumbalpunktion beträgt er 220, 15 Minuten nach dem Eingriff 185, nach 30 Minuten 175, nach 45 Minuten 165, nach 1 Stunde 180, 2 Stunden 205, 6 Stunden 210. Mach einem Aderlaß von 100 ccm fällt der Druck vorübergehend um 45 mm, nach Coffeininjektion um 30 mm.

Bemerkenswert ist, daß trotz des stark erhöhten Blutdrucks die Sehstörungen das einzige subjektive Symptom bildeten. Die Zugehörigkeit zum bulbären Hochdruck erhellt vor allem aus dem Verhalten des Blutdrucks nach den verschiedenen diagnostischen Eingriffen, aber auch aus Harn-, Blut- und Liquorbefund.

Ganz vereinzelt kam es vor, daß die Verminderung des Blutdrucks nach Lumbalpunktion schon nach Ablauf der ersten Stunde abgeklungen war:

Beispiel 14. 55jähriger Gastwirt. In der Familie sind Herzkrankheiten häufig. Die Mutter starb an Krebs. Patient ist leichter Trinker, sehr starker Raucher. Seit zwei Jahren tritt anfallsweise Atemnot auf, besonders in der Nacht. Es besteht ausgesprochene Herzhypertrophie, der zweite Aortenton etwas klingend. Die peripheren Gefäße gerade und weich, Puls 68—76. Nerven- und Augenbefund negativ. Im Harn sind zeitweise geringe Spuren von Eiweiß vorhanden, keine Cylindrurie; Harnmenge normal, Konzentration bis 1030. Blutzucker 0,11%, Rest-N 36 mg%, Cholesterin 2,3 g‰, Wassermann negativ. Liquorbefund normal bis auf Zuckervermehrung (0,09%). Blutdruck 210 bis 240, vor der Lumbalpunktion 222, 20 Minuten nach dem Eingriff 180, nach 45 Minuten 202, nach 2 Stunden 212. Später dieselben Werte wie vor der Punktion. Nach Aderlaß Drucksenkung um 35 mm, nach Coffein um 20 mm, nach Strychnininjektion Anstieg um 20 mm. Als Therapie wurden intravenöse Injektionen von Natrium silicicum, später subcutane Troparininjektionen versucht. Beide Medikationen waren ohne Effekt auf den Blutdruck.

In diesem Falle sind sicherlich geringgradige sklerotische Gefäßveränderungen vorhanden (Aorta, Niere), dafür spricht auch die Hypercholesterinämie. Trotzdem kann aus allen übrigen Erscheinungen mit Sicherheit das Vorhanden sein von bulbärer Hypertension erschlossen werden. Aus der Anamnese ist der starke Nicotinabusus zu erwähnen, welchen wir in einer Reihe von Fällen mit bulbärer Hypertonie angetroffen haben, ebenso die asthmatischen Anfälle.

Bei manchen Kranken ließ sich die Diagnose bulbäre Hypertonie auch ohne Lumbalpunktion stellen wie in

Beispiel 15. 60jährige Haushälterin. In der Familie Herzkrankheiten und Nervosität. Die Patientin leidet seit vielen Jahren an rheumatoiden Schmerzen in Armen und Beinen. Seit $1^1/_2$ Jahren bestehen zeitweise Kopfschmerzen und leichte Schwindelanfälle, in der letzten Zeit auch Atemnot und manchmal geschwollene Beine. Es findet sich asthenischer Habitus, seit jeher sehr spärliche Behaarung der Axillen und des Mons Veneris, fluktuierende 9. und 10. Rippe und noch andere Abartungszeichen. Mäßige Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße eng, „gebläht", Puls 70—80. Nervenbefund negativ. Die Augenuntersuchung ergibt: Enge Netzhautarterien. Im Harn keine pathologischen Bestandteile, Harnmenge normal, Nierenfunktion intakt (Konzentration bis 1028). Blutbefund: 4,7 Millionen Erythrocyten, 7500 Leukocyten mit 3,8% Eosinophilen; Blutzucker 0,11%. Der Blutdruck schwankend, zwischen 180 und 220. Auf Coffeininjektion Abfall um 15 mm, auf Atropin steigt der Blutdruck um 33 mm und fällt dann auf 14 mm unter den Ausgangswert.

Die Anamnese, das Fehlen von Nierenveränderungen, der normale Blutzuckerspiegel, der Druckabfall nach Coffeininjektion und nicht zuletzt der Augenbefund kennzeichnen diesen Fall als „bulbären" Hochdruck.

Unkomplizierte Fälle dieser Form des Hochdrucks kommen nur äußerst selten zur Obduktion, da der Hochdruck an sich keine tödliche Erkrankung darstellt. Deshalb sei ein solcher Fall beschrieben.

Beispiel 16. 43jährige Lehrerin. Der Vater litt häufig an Migräne, starb an Lungenleiden. Die Patientin war ein schwächliches Kind, sie machte schwere Rachitis durch, seither besteht hochgradige Verkrümmung der Wirbelsäule. Seit dem 5. Lebensjahr leidet sie sehr oft an Migräne, ferner an Herzklopfen und Atemnot. In den letzten Jahren tritt die Atemnot anfallsweise auf, außerdem besteht Schwindel und manchmal leichte Ohnmachtsanfälle. Erste Menses mit 17 Jahren. Kleine, zarte, stark cyanotische Patientin mit hochgradiger Kyphoskoliose der unteren Brustwirbelsäule und konsekutiver schwerer Deformation des Thorax. Das Herz in toto hypertrophisch, die Gefäße gerade und „gebläht", der Puls anfangs stark beschleunigt, später 76—88; mäßiger Milztumor. Leichte Ödeme der Beine, Babinski beiderseits positiv, Fundi normal. Im Harn ständig Spuren von Eiweiß, Urobilinogen vermehrt, keine Zylinder, Harnmenge vermindert, spez. Gew. bis 1032. Blutbefund: 6,6 Millionen Erythrocyten, Färbeindex = 0,9, 6000 Leukocyten mit normalen Verhältniszahlen für die einzelnen Formen, Blutzucker 0,10%, Rest-N 34 mg%. Im Liquor keine Globulin-, keine Zellvermehrung, Wassermann negativ. Liquorzucker 0,10%, Lumbaldruck normal. Der Blutdruck schwankte zwischen 180 und 220. Nach Lumbalpunktion Drucksenkung um 45 mm, welche sich nach einigen Stunden wieder ausgleicht. Nach Aderlaß geringerer Druckabfall. Diuretin- und Nitritmedikation änderten den Blutdruck nicht. Nach zweimonatigem Aufenthalt verließ die Patientin die Klinik; sie starb drei Monate später an Herzinsuffizienz. Wir erlangten Einsicht in den Obduktionsbefund, welche Hypertrophie und Dilatation des ganzen Herzens bei intakten Herzklappen und normalen peripheren Gefäßen sowie eine Stauung sämtlicher Organe ergab. **Die Nieren waren bis auf Stauung völlig normal.**

Der klinische Befund hatte eine kardial dekompensierte Hypertension bulbärer Genese gezeigt. Für diesen Mechanismus der Blutdrucksteigerung sprachen die Anamnese (Migräne!), der normale Blutbefund, die Zuckervermehrung im Liquor, ferner die intakte Nierenfunktion und das Verhalten des Blutdrucks nach diagnostischen Eingriffen, endlich das Versagen der Nitrittherapie. Die kardiale Dekompensation war aus der Cyanose, den Ödemen, der Tachykardie, der Albuminurie bei verminderter Harnmenge und aus der Polyglobulie zu erschließen. Die Autopsie bestätigte unsere Annahme insofern, als sie einen Hochdruck renaler Genese sowie allgemeine Gefäßsklerose ausschließen ließ. Für die zentral-toxische Genese der Hypertension konnte die Sektion begreiflicherweise keine Beweise erbringen.

Es muß nun erörtert werden, warum wir annehmen, daß der Reizzustand des Vasomotorenzentrums bei den Fällen von „bulbärer Hypertonie" durch toxische pressorische Stoffe zustande komme. Gegen mechanische Reizung des Gefäßzentrums durch Hirndrucksteigerung spricht der Umstand, daß in der übergroßen Mehrzahl der Fälle normale Werte für den Lumbaldruck angetroffen wurden, daß ferner alle sonstigen Erscheinungen von Hirndruck fehlten. Der starke Druckabfall nach Lumbalpunktion und Aderlaß erlaubt den Ausschluß einer zentral-läsionellen oder zentral-reflektorischen Drucksteigerung, denn es ist kein Mechanismus denkbar, welcher die depressorische Wirkung dieser beiden Eingriffe erklären könnte, wenn das Gefäßzentrum durch anatomische Läsion oder reflektorisch gereizt ist. Dagegen ist die Deutung dieser Erscheinung verhältnismäßig leicht, wenn eine toxische Reizung des Vasomotorenzentrums als Ursache des Hochdrucks angenommen wird. Die Annahme pressorischer Substanzen im Blut und im Liquor macht es möglich,

die drucksenkende Wirkung von Aderlaß und Lumbalpunktion als vorübergehende Entgiftung zu deuten. Die supponierten tonisierenden Stoffe scheinen aus dem Blut in den Liquor überzugehen und sich hier in stärkerer Konzentration anzuhäufen; denn der Druckabfall nach der Lumbalpunktion übertraf in den meisten Fällen den nach Aderlaß auftretenden sowohl an Ausmaß wie an Dauer. Nicht vollkommen klar ist es, warum der depressorische Effekt der Lumbalpunktion nicht in allen Fällen dieselbe Dauer hatte, trotzdem stets ungefähr dieselbe Menge Liquor (etwa 10—15 ccm) abgelassen wurde. Es muß diese Erscheinung mit der wechselnden Konzentration und mit der verschiedenen Schnelligkeit der Regeneration der tonisierenden Stoffe in Zusammenhang gebracht werden.

Wenn der Ausdruck „toxische Reizung des Gefäßzentrums" gebraucht wird, so soll damit nicht gesagt sein, daß es sich hier um Toxine im engeren Sinne handeln muß, sondern es soll nur angedeutet werden, daß chemische Stoffe als Quelle der Blutdrucksteigerung in Betracht kommen dürften. Über die Natur dieser Stoffe sind nur Vermutungen möglich. Die häufige völlige Abwesenheit renaler Symptome in den erwähnten Fällen lassen es ausschließen, daß die tonisierenden Faktoren in retinierten Harnbestandteilen bestehen. Es ist übrigens wahrscheinlich, daß das Gefäßzentrum nicht bei allen Fällen bulbären Hochdrucks durch die gleichen Stoffe in Reizzustand versetzt wird, so daß vielleicht auch diese Erkrankung keine ätiologische Einheit darstellt. Für manche Fälle kommen als pressorische Faktoren möglicherweise exogene Gifte (Nicotin? u. a.) in Betracht, für die Mehrzahl glauben wir allerdings aus dem Fehlen jeglicher anamnestischer Hinweise auf endogene Stoffwechselprodukte schließen zu sollen. Ob es sich hierbei um abnorme Verdauungsprodukte oder um eine Häufung von Blutdrüsensekreten, von Hormonen, eventuell um Absonderung abnormer innersekretorischer Stoffe handelt, entzieht sich vorläufig unserer Einsicht. Die häufige Anwesenheit konstitutioneller Anomalien bei diesen Kranken und die von vielen Seiten betonten Beziehungen der Blutdrüsen zur Konstitution würden zugunsten der letzteren Annahme sprechen, doch sind wir uns bewußt, daß das völlig hypothetische Heranziehen der Blutdrüsen zur Erklärung der Pathogenese bei der bulbären Form der essentiellen Hypertonie einstweilen nicht viel mehr bedeutet als ein modernes und bequemes Schlagwort, um unsere Unkenntnis zu verschleiern.

Von großem Interesse ist das Verhalten des Augenhintergrundes bei den Blutdrucksteigerungen bulbärer Genese. Es wurden bis jetzt Fälle angeführt, bei welchen enge Retinalgefäße oder Venenthrombosen am Auge zu beobachten waren. Bei dieser Form des Hochdrucks wurden aber auch schwerere Augenveränderungen angetroffen, wie an folgenden Fällen gezeigt werden soll:

Beispiel 17. 62jährige Pfründnerin. Die Patientin ist taubstumm, seit jeher auffallend nervös, leidet häufig an Kopfschmerzen. Seit drei Wochen schlechtes Sehen auf dem linken Auge. Bei der Untersuchung ergibt sich: Asthenischer Habitus, Struma. Ganz leichte Hypertrophie des linken Ventrikels, die Gefäße leicht geschlängelt, „gebläht", nicht rigid. Puls 60—70. Keine Dekompensationserscheinungen. Der Harnbefund völlig normal, desgleichen der Ausfall der Nierenfunktionsprüfung (Konzentration bis 1026). Blutzucker 0,11°/₀, Cholesterin 1,6 g°/₀₀, Wassermann negativ. Augenbefund: Links kleine, disseminierte, flammige Netzhautblutungen, daneben einzelne grauweiße Herde von unscharfer Begrenzung; rechts eine kleine Blutung in der Fundusperipherie. Blutdruck

anfangs 170; er fällt während des Spitalaufenthaltes in wenigen Tagen ohne weitere Therapie als Bettruhe auf 125; spätere Werte 142, 108, 122. Wegen des starken Schwankens der Zahlen wurden keine diagnostischen Eingriffe vorgenommen. Nach der Entlassung kommt die Patientin einige Male zur ambulatorischen Beobachtung. Der Blutdruck beträgt zu dieser Zeit 167, 178.

Es handelt sich um einen beginnenden Fall von bulbärer Hypertonie. Da die Niere als vollkommen gesund zu bezeichnen ist, so bilden die ziemlich schweren Augenveränderungen eine auffällige Erscheinung; sie sind unseres Erachtens auf den durch die zentrale Vasomotorenreizung bedingten Krampf der Netzhautgefäße zurückzuführen (vgl. S. 355).

Beispiel 18. 42jährige Stickerin. Der Vater starb an Schlaganfall. Vor 13 Jahren bestanden bei der Patientin während einer Gravidität starke allgemeine Ödeme (Schwangerschaftsniere?). Seit $^1/_2$ Jahr leidet sie an Kopfschmerzen, zeitweise auch an leichten Schwellungen der Beine; in der letzten Zeit hat die Sehkraft des linken Auges abgenommen (das rechte Auge hat die Kranke vor vielen Jahren infolge eines Unfalls verloren). Bei der Untersuchung findet sich leichte Cyanose, geringgradige Ödeme an den Beinen, asthenischer Habitus, allgemein vergrößerte Drüsen, Enteroptose. Der linke Herzventrikel hypertrophisch, Radialgefäße gerade, „gebläht", Puls 64—80. Augenbefund: Schwere Neuritis optica links, Maculagegend frei. Im Harn ständig Albumen ($^1/_4$—$^1/_2$‰), Urobilinogen etwas vermehrt, im Sediment trotz wiederholter Untersuchung keine Zylinder. Harnmenge vermindert, Konzentration — 1030. Blutzucker 0,11%, Liquorzucker 0,09%, der Liquor im übrigen ohne Veränderung. Der Blutdruck schwankte zwischen 225 und 245. Nach der Lumbalpunktion fiel der Druck um 60 mm; nach 2 Tagen hatte er seine ursprüngliche Höhe wieder erreicht.

In diesem Falle bestehen zweifellos Nierenveränderungen, doch weisen alle übrigen Symptome auf den zentral-toxischen Ursprung der Hypertension hin. Für das Bestehen einer chronischen Nephritis liegt kein Anhaltspunkt vor, die Albuminurie ist möglicherweise zum Teile auf Gefäßveränderungen in der Niere zu beziehen, welche die Folge der Blutdrucksteigerung sind, wobei die von früher (Schwangerschaftsniere!) geschädigte Niere einen Locus minoris resistentiae abgegeben hat. Der Augenbefund entspricht nicht dem Bilde der Neuroretinitis albuminurica, da die Maculagegend frei ist.

Beispiel 19. 74jährige Beamtenwitwe. Vollkommen belanglose Anamnese. Seit zwei Monaten Sehstörungen. Asthenischer Habitus, Enteroptose, starke linksseitige Herzhypertrophie, die Aorta röntgenologisch erweitert, der zweite Aortenton klingend, systolisches Geräusch an der Auscultationsstelle der Aorta. Periphere Gefäße geschlängelt, Wand verdickt. Augenbefund: Retinitis haemorrhagica, enge Gefäße, gelbliche Flecken und Blutungen in der Maculagegend. Im Harn zeitweise minimale Spuren von Eiweiß, sonst negativer Befund; die Harnmenge etwas unter der Norm gelegen, beim Konzentrationsversuch höchstes spez. Gew. 1025. Blutzucker 0,12%, Rest-N 34 mg%, Wassermann negativ. Im Liquor deutliche Globulin-, keine Zellvermehrung, normaler Lumbaldruck, Zuckergehalt 0,10%. Blutdruck 200—220, auf Lumbalpunktion und auf Aderlaß starke vorübergehende Drucksenkung. Nitrittherapie ohne Effekt auf den Blutdruck.

Die Schlängelung der peripheren Gefäße, die an der Aorta nachweisbaren Erscheinungen sowie die zeitweise Albuminurie weisen auf sklerotische Gefäßveränderungen hin, welche bei dem hohen Alter der Kranken nicht wundernehmen können. Ob die Sklerose eine Folge des Hochdrucks oder einen völlig selbständigen Prozeß darstellt, steht dahin. Trotz der schweren Retinitis kann eine Schrumpfniere nicht angenommen werden.

Beispiel 20. 57jähriger Schuhmacher, war immer gesund bis vor 4 Wochen. Damals bemerkte er eine Abnahme des Sehvermögens. Vor 3 Wochen Schwindelanfall, der sich später wiederholte. Der Patient war früher starker Trinker, ist jetzt noch sehr starker

Raucher. Hochgradige Herzhypertrophie, periphere Gefäße etwas geschlängelt, nicht rigid, jedoch „gebläht", Puls 68—72. Augenbefund: Beiderseits Retinitis mit zahlreichen weißen Stippchen und streifigen Blutungen. Im Harn nur anfangs Spuren von Albumen, später völlig normaler Harnbefund bei guter Konzentrationsfähigkeit (— 1025). Blutzucker 0,11%, Liquorzucker 0,09%, leichte Globulinvermehrung im Liquor, welcher aber wie das Blut eine negative Wassermann-Reaktion zeigt. Der Blutdruck schwankt zwischen 210 und 240, nach Lumbalpunktion kurzdauernder Abfall um 40 mm.

Hier bot der Augenbefund beinahe das typische Bild der Retinitis albuminurica, nur fehlte die sternförmige Anordnung der Flecken um die Macula. Außer den Augenveränderungen ist aber kein Symptom eines progredienten Nierenprozesses vorhanden. Noch charakteristischer ist folgender Fall:

Beispiel 21. 71jährige Kaufmannswitwe. Familienanamnese ohne Belang. Als Mädchen litt die Kranke an Migräne. Später bestanden zeitweise rheumatische Schmerzen in den Beinen, in den letzten Jahren auch leichte Herzbeschwerden. Vor 3 Jahren stellten sich Sehstörungen ein. Damals wurde hoher Blutdruck festgestellt und mehrere Aderlässe vorgenommen. Die Sehstörungen nehmen seither zu, und es sind Schwindelanfälle aufgetreten. Wir finden eine kleine, grazile Patientin mit ausgesprochener asthenischer Konstitution und zahlreichen Abartungszeichen. Starke linksseitige Herzhypertrophie, periphere Gefäße gerade und „gebläht", Puls 64—80, Nervenbefund normal. Im Auge beiderseits kleine Netzhautblutungen. Harnbefund negativ, Harnmenge normal, Konzentration bis 1026. Im Blut 0,11% Zucker, 2,2 g‰ Cholesterin. Liquorbefund normal, auch betreffs des Zuckergehaltes (0,08%). Blutdruck 210—250; auf Lumbalpunktion Drucksenkung um 88 mm, der Druck bleibt einige Tage unter dem früheren Wert. Nach Aderlaß Abfall um 32 mm. Antistenintherapie änderte den Druck nicht. Zwei Jahre später kommt die Kranke wieder in unsere Behandlung, da die Schwindelanfälle seit einiger Zeit stärker geworden sind und einmal vorübergehend leichte Sprachstörungen bestanden haben. Die Sehkraft hat sich stark vermindert. Der somatische Befund der Kranken war im allgemeinen unverändert, nur waren jetzt die peripheren Gefäße vielleicht etwas verdickt. Augenbefund: Beiderseits Retinitis mit feinen weißen, strahlenförmig angeordneten Stippchen um die Macula. Im Harn keine pathologischen Bestandteile, Wasserversuch überschießend, Konzentration bis 1027. Im Blut 2,1 g‰ Cholesterin, 26 mg% Rest-N. (Die Blutzuckerbestimmung ging leider verloren.) Liquorzucker 0,10%. Blutdruck 200—230, auf Lumbalpunktion und Aderlaß derselbe starke Druckabfall wie während des ersten Spitalsaufenthaltes, die gleiche Drucksenkung nach Coffeininjektion.

Während des ersten Spitalsaufenthaltes war der normale Zuckergehalt des Liquors ein auffälliger Befund. Trotzdem stellten wir die Diagnose bulbäre Hypertonie und der weitere Verlauf gab uns recht. Die gute Konzentrationskraft der Nieren und der normale Rest-N-Gehalt des Blutserums ließ auch am Ende der Beobachtungszeit die Annahme einer Schrumpfniere ausschließen. Dagegen sprachen fast sämtliche Erscheinungen für die zentral-toxische Genese der Hypertension.

Bei der letztgenannten Patientin bestand typische Retinitis albuminurica, trotzdem die Nierenfunktion anscheinend völlig intakt war. Wir haben noch einen zweiten identischen Fall von bulbärer Hypertonie mit den gleichen Augenveränderungen beobachtet. Für diese Fälle kann eine erschöpfende Erklärung derzeit nicht gegeben werden. Es wurde oben (S. 356) ausgeführt, daß wir für die echte Retinitis albuminurica neben dem zentral bedingten Gefäßkrampf noch ein weiteres toxisches Moment als ursächlich annehmen. Da in beiden Fällen Hypercholesterinämie bestand, so wäre es möglich, daß hier die Lipämie unabhängig von der Niere an dem Zustandekommen der Augenveränderungen mitbeteiligt ist (vgl. Kollert und Finger).

Es erübrigt sich, noch einmal alle Symptome anzuführen, aus welchen die Diagnose „bulbäre Hypertonie“ zu stellen ist. Das größte Gewicht ist unserer Ansicht nach neben der Anamnese und dem Fehlen sklerotischer Gefäßveränderungen auf den Druckabfall nach den genannten Eingriffen (insbesondere nach Lumbalpunktion) sowie auf die Vermehrung des Liquorzuckers zu legen. Die Prognose ist in inkomplizierten Fällen nicht ungünstig; wenn auch Dauerheilung kaum je zu erwarten ist, so kann doch mit einem außerordentlich langsamen Fortschreiten des Prozesses gerechnet werden, welcher therapeutisch oft nicht unwesentlich zu beeinflussen ist. Die Hauptgefahr bilden die Augenveränderungen.

Was die Therapie betrifft, so ist vor allem auf rationelle Lebensweise der Patienten hinzuwirken; denn es ist klar, daß alles, was die Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums steigert, den Reizzustand dieses Zentrums noch erhöhen wird und daher Schaden bringen muß. In den Fällen, bei welchen Abusus von Nicotin zugegeben wird, ist natürlich gegen diese Gewohnheit anzukämpfen. Im Beginn des Leidens wird Bettruhe allein wie in unserem Falle 17 den Blutdruck herabsetzen, später wird jedoch eine besondere Therapie einzuleiten sein. In dieser Beziehung sei hier nochmals der Lumbalpunktion gedacht, welche uns in vielen Fällen sehr gute Dienste geleistet hat. Auch der Aderlaß ist manchmal von guter Wirkung, besonders dann, wenn sich dieser Eingriff an die Lumbalpunktion anschließt; Pfeiffer hat zuerst den Vorteil dieser kombinierten Therapie betont. Die meisten depressorischen Medikamente lassen bei dieser Form des Hochdrucks vollkommen im Stich; wir haben diese Erfahrung mit Jod, Nitriten, Troparin, Antistenin usw. gemacht. Dagegen beobachteten wir in mehreren Fällen eine deutliche Drucksenkung nach intramuskulären Vaccineurininjektionen. Holler erwähnt, daß diese Therapie bei „genuinem Hochdruck“ von günstigem Effekt ist. Wir hatten bisher nur bei Fällen bulbärer Hypertension Erfolg, während bei allen anderen Formen von Hochdruck keine Änderung des Blutdrucks eintrat. Die Wirkung der Vaccineurintherapie sei an zwei Beispielen gezeigt.

Beispiel 22. 47jährige Näherin. Seit drei Jahren Wallungen (Klimax!), in letzter Zeit Herzbeschwerden. Asthenischer Habitus, leichte linksseitige Herzhypertrophie, periphere Gefäße gerade, „gebläht“. Harnbefund negativ. Blutdruck 160. Mit Rücksicht auf die Nähe des Klimax werden zunächst Ovarialtabletten verordnet, welche jedoch keinerlei Änderung der Druckwerte hervorrufen. Später wurden Vaccineurininjektionen vorgenommen. Der Blutdruck sank innerhalb 14 Tagen (6 Injektionen) auf 112.

Beispiel 23. 57jährige Buchhaltersgattin, leidet seit ihrer Jugend an Migräne mit häufigem Erbrechen. In letzter Zeit bestehen auch Schwindelanfälle und zeitweise asthmatische Anfälle. Fettleibige Patientin mit mäßiger Herzhypertrophie und geraden, weichen Gefäßen. Puls 80—90. Nierenfunktion intakt, Blutzucker normal, Blutdruck 200—220. Auf Coffein deutliche vorübergehende Drucksenkung. Der Blutdruck hält sich trotz Bettruhe und verschiedener Therapie (Jod, Ovarial) mehrere Wochen in derselben Höhe. Bei der Entlassung wird die Kranke zur ambulatorischen Vaccineurinbehandlung bestellt und der Blutdruck sinkt hierbei, obgleich die gewohnte Hausarbeit ausgeführt wird, in etwa 14 Tagen auf 160—170.

Während bei der „bulbären Hypertonie“, jenen Fällen von zentral-toxischer Hypertension, welche zur großen Gruppe der essentiellen Hypertonie gehören, nur Vermutungen über die Natur der pressorischen Stoffe möglich sind, lassen sich bei einer anderen Form zentral-toxischer Blutdrucksteigerung, welche sich bei Nephritiden vorfinden kann, etwas nähere Angaben über die

tonisierenden Gifte machen. Vom Mechanismus der nephritischen Hypertension im allgemeinen wird später die Rede sein, hier sind nur jene gelegentlich bei Nephritis vorkommenden Zustände zu erwähnen, bei welchen Drucksteigerung zentral-toxischer Genese vorliegt. Es handelt sich um bestimmte urämische Zustände, vor allem um die von Volhard als eklamptische Urämie bezeichneten Erscheinungen. Volhard trennt gleich uns die bei diesen Formen der Urämie vorhandene „Extrasteigerung" des Blutdrucks genetisch von der sonstigen nephritischen Hypertension, er meint aber, daß sie auf nervösem oder kardialem Wege bei erhöhter Anspruchsbereitschaft der Gefäße zustande komme. Chauffard nahm als Ursache dieser Drucksteigerung eine Erhöhung des Hirndrucks an. Zugunsten der von uns vertretenen Auffassung spricht der schon von anderer Seite (Volhard, Frey, Plehn) beobachtete günstige Einfluß von Lumbalpunktion und Aderlaß auf derartige Zustände, ferner die Tatsache, daß der Zuckergehalt in der Spinalflüssigkeit bei diesen Fällen stets erhöht angetroffen wird, endlich die Häufigkeit, mit welcher sich bei solchen urämischen Erscheinungen Augenveränderungen einstellen. Eine solche symptomatische zentraltoxische Blutdrucksteigerung bei Nephritis war in allen Stadien dieser Erkrankung zu beobachten:

Beispiel 24. 28jähriges Dienstmädchen. Als Kind hat die Patientin Masern, Scharlach und Diphtherie durchgemacht. Vor 14 Tagen erkrankte sie plötzlich mit Kopfschmerzen und Erbrechen; es traten Schwellungen am ganzen Körper auf, der Bauch wurde größer und der Harn spärlich und schwarzbraun. Bei der Aufnahme finden wir eine kräftige Patientin mit mäßigen allgemeinen Ödemen, Ascites und Hydrothorax, das Herz dilatiert, jedoch nicht hypertrophisch, periphere Gefäße gerade und weich, Puls 68—72. Blutdruck 145—150. Die Harnmenge stark vermindert, Albumen 4‰, reichlich Blut, im Sediment Zylinder aller Arten. Auf eine in diesem Stadium vorgenommene Lumbalpunktion keine Änderung des Blutdrucks. Zwei Tage später Auftreten gehäufter epileptiformer Anfälle: Blutdruck 175, 180, 198. Augenbefund: Zahlreiche frische Netzhautblutungen. Auf Aderlaß vorübergehender Abfall um 30 mm, dann neuerlicher Anstieg auf 200. Es wird eine zweite Lumbalpunktion ausgeführt, der Druck fällt unmittelbar nach diesem Eingriff auf 150, die Anfälle hören auf, am nächsten Tage Blutdruck 145, später 140 und mit dem Abklingen der Nephritis 120.

Der starke Druckabfall nach Lumbalpunktion und Aderlaß sowie die Augenveränderungen weisen darauf hin, daß bei dieser akuten Nephritis die Überhöhung des Blutdrucks auf 200 mm Hg durch toxische Reizung des Vasomotorenzentrums erfolgt ist. Der Liquorzuckergehalt wurde leider nicht bestimmt. Die vor den urämischen Anfällen bestandene Hypertension bis 150 hat dagegen eine andere Ursache (vgl. später).

Beispiel 25. 21jährige Köchin. Mit 8 Jahren Scharlach. Seither dauernd Herzbeschwerden, zeitweise Schwellungen der Beine, Hände und des Gesichts. In letzter Zeit stärkere Ödeme, häufiges Erbrechen. Die Untersuchung ergibt allgemeine hochgradige Ödeme, ausgesprochene Hypertrophie des linken Ventrikels, die peripheren Gefäße gerade und weich, Puls 70—84. Fundi normal. Im Harn 3—9‰ Albumen, zahlreiche Zylinder; die Harnmenge sehr wechselnd, je nach dem Stand der Ödeme, die Konzentration jedoch gut (bis 1028). Der Blutdruck schwankte für gewöhnlich zwischen 150 und 170, doch traten häufig Überhöhungen bis auf 230 und 240 auf, welche entweder mit Kopfschmerz, Erbrechen, Somnolenz oder anfallsweise hochgradiger (urämischer) Dyspnoe, manchmal auch mit epileptiformen Anfällen verbunden waren. Diese Überhöhungen des Blutdrucks waren durch Lumbalpunktion und Aderlaß prompt zu bekämpfen, wenn die depressorische Wirkung dieser Eingriffe auch nicht jedesmal dasselbe Ausmaß hatte. Auf einen Aderlaß sank der Druck beispielsweise um 70 mm, ein anderes Mal hatte die Lumbalpunktion einen drucksenkenden Effekt von 45 mm. Der Blutzucker blieb ständig auf gleicher Höhe (0,10 bis

0,11%), der Liquorzucker war zur Zeit der Anfälle erhöht (0,10%), in der Zwischenzeit normal (0,08%). Der Rest-N-Gehalt des Blutserums wurde während der Überhöhung des Drucks zweimal mit 80 mg% und 140 mg% bestimmt, mehrere Monate später wurden in einer längeren anfallsfreien Periode nur 38 mg% erhoben.

Hier handelt es sich um eine chronische Nephritis ohne dauernde Nierenfunktionsstörung. Auch in diesem Falle sind nur die vorübergehenden paroxysmalen Drucksteigerungen als zentrale zu bezeichnen. Es wäre verlockend, den tonisierenden Faktor in der Erhöhung des Blutreststickstoffs zu suchen, um so mehr als Angaben vorliegen, daß Urea eine pressorische Substanz ist, deren Angriffspunkt zentral liegt (Cavazzani, F. Moritz). Der Rest-N-Gehalt des Liquor cerebrospinalis dürfte in solchen Fällen gleichfalls erhöht sein, wie Carrieu u. a. betont haben. Leider fehlen uns darüber eigene Erfahrungen. Wir haben aber schon früher (S. 353) der Anschauung Ausdruck gegeben, daß derzeit noch keine gesicherten Anhaltspunkte für die Bedeutung der Rest-N-Substanzen als tonisierende Faktoren vorhanden sind. Diese Blutveränderung bei Nierenerkrankungen scheint uns nur anzuzeigen, daß eine abnorme Beschaffenheit des Blutes besteht, welche ihre Ursache nicht allein in Retention harnfähiger Stoffe haben muß (vgl. Bradford). Einstweilen läßt sich feststellen, daß die supponierten zentral pressorisch wirkenden Stoffe mit Funktionsstörungen der Niere zusammenhängen müssen, da sie bei urämischen Zuständen vorkommen. Auf die Pathogenese der Urämie selbst und die Einteilung dieses Symptomenbildes kann hier nicht eingegangen werden, da dieses Problem von unserem Thema allzuweit entfernt ist.

Häufiger als bei akuten und chronischen Nephritiden war die symptomatische zentral-toxische „urämische" Blutdrucksteigerung bei den Schrumpfnieren anzutreffen. Wir setzen den Ausdruck „urämisch" unter Anführungszeichen, um anzudeuten, daß wir die Ursache der erwähnten Hypertension keineswegs mit Sicherheit in einer Harnvergiftung sehen.

Beispiel 26. 20jährige Hilfsarbeiterin. Vor 5 Jahren Scharlach; im Anschluß an diese Erkrankung Nierenentzündung mit allgemeiner Körperschwellung. Seither häufig Kopfschmerzen, zeitweise Erbrechen. Seit zwei Jahren ist die Harnmenge bedeutend vermehrt. In der letzten Zeit haben sämtliche Beschwerden zugenommen, es sind auch heftige Kreuzschmerzen hinzugetreten, die Harnmenge hat jetzt abgenommen. Vor wenigen Tagen stellte sich ein punktförmiger Hautausschlag am ganzen Körper ein. Wir finden eine kleine, blasse Patientin, an der Haut allenthalben Petechien. Starke Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße gerade, Puls drahtförmig, 80—90. Andeutung von Babinski beiderseits. Augenbefund: Beiderseits Papilloretinitis mit weißen Plaques in der Maculagegend. Im Harn reichlich Eiweiß (4—8‰), anfangs kein Blut, später leichte Hämaturie, zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder; die Harnmenge etwas unter der Norm, das spezifische Gewicht zwischen 1007 und 1014 schwankend. Beim Wasserversuch werden in 4 Stunden 650 ccm ausgeschieden, beim Durstversuch Höchstkonzentration 1015. Blutzucker 0,13%, Rest-N 94 mg%, Cholesterin 3,3 g‰; 2,6 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 8200 Leukocyten mit 88% Polynukleären, 9% Lymphocyten. Im Liquor deutliche Globulinvermehrung, 5 Zellen im Kubikmillimeter, Wassermann negativ, Zuckergehalt 0,07%. Blutdruck 210—230, auf Lumbalpunktion kurzdauernder Abfall um 40 mm Hg, nach Aderlaß um 35 mm Hg. Die beiden Eingriffe bewirkten wohl eine vorübergehende Drucksenkung, jedoch keine Besserung des Zustandes; auch hohe Darmspülungen mit mehreren Litern physiologischer Kochsalzlösung blieben ohne Erfolg, die Kopfschmerzen und das Erbrechen nahmen zu, häufiges Nasenbluten, Somnolenz traten hinzu, mit Abnahme der Herzkraft unter Tachykardie fiel der Blutdruck auf 180, 165, 152. Exitus unter Lungenödem. Bei der Obduktion fand sich eine ausgesprochene nephritische Schrumpfniere mit akutem hämorrhagischem Nachschub. Hochgradige Konsistenzvermehrung des Gehirns.

Ödem der Lunge mit zentralen lobulär-pneumonischen Herden beiderseits; seröse Exsudation in beide Pleurahöhlen und in den Herzbeutel, subpleurale und subepikardiale Blutungen. Mächtige Hypertrophie des linken Ventrikels und geringgradige Dilatation, Tigerung des Herzmuskels; trübe Schwellung der Leber, chronischer Milztumor, geringer Ascites.

Bei dieser ziemlich fortgeschrittenen nephritischen Schrumpfniere mit schweren Erscheinungen chronischer Urämie dürfte eine Kombination verschiedener Formen von Hochdruck vorgelegen sein. Über das Ausmaß der zentral-toxischen Drucküberhöhung kann jedoch nichts ausgesagt werden, da die Kranke nur im urämischen Stadium beobachtet wurde. Hoher Blutzuckerspiegel findet sich nicht selten bei Urämie (vgl. S. 314). Auffallend ist der niedrige Wert für den Liquorzucker. Dieses Verhalten ist jedoch bei schwerer Urämie häufig anzutreffen, wie schon andernorts[1]) hervorgehoben wurde. Es wurde dort die Ansicht ausgesprochen, daß der völlig geänderte Chemismus des Organismus bei der chronischen Urämie für das Ausbleiben der Liquorzuckervermehrung verantwortlich zu machen sein dürfte. Der zentral-toxische Charakter der Blutdrucksteigerung geht aus den übrigen Symptomen unzweifelhaft hervor.

Ähnlich wie in dem vorhergehenden Fall sind die Verhältnisse im nachstehenden Beispiele:

Beispiel 27. 45jährige Haushälterin. Der Vater starb an einem Herzleiden, die Mutter an Magenkrebs. Seit vielen Jahren leidet die Patientin häufig an Halsentzündungen; in den letzten Jahren bestehen zeitweise Herzklopfen, Atemnot und Schwellungen an den Beinen. Seit einigen Wochen ist die Atemnot stärker, es stellt sich Erbrechen ein, der Harn wurde spärlicher. Hochgradige Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße gerade und weich, Puls 80—100. Leichter Nystagmus beim Blick nach rechts. Augenbefund: Beiderseits Neuritis nervi optici. Im Harn ständig Albumen ($^1/_4$—1$^0/_{00}$), Urobilinogen 1 : 4, zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder. Die Harnmenge ständig vermehrt, beim Wasserversuch werden in 4 Stunden 300 ccm ausgeschieden, Konzentration bis 1017. Im Blut 68, später 64 mg$^0/_0$ Rest-N. Blutdruck 180—210. Während des Spitalsaufenthaltes zunehmende Kopfschmerzen, Erbrechen, Aufregungszustände, später Somnolenz. Auf Lumbalpunktion und Aderlaß starke Drucksenkung (38 und 27 mm). Exitus im Koma. Aus dem Obduktionsbefund: Nephritische Schrumpfniere im vorgeschrittenen Stadium, hochgradige Hypertrophie des linken Ventrikels, die Gefäße zart.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß die symptomatische zentral-toxische Hypertension durchaus nicht bei allen Fällen von Schrumpfniere im urämischen Stadium anzutreffen war. Bei der Mehrzahl dieser Kranken, vor allem bei den urämischen Fällen von genuiner Schrumpfniere, aber auch bei einigen nephritischen Nierenschrumpfungen zeigte der Blutdruck ein anderes Verhalten, so daß eine andere Form des Hochdrucks angenommen werden mußte (vgl. S. 399 u. 405).

An dieser Stelle sind jedoch einige Fälle anzureihen, welche klinisch dem Bilde einer genuinen Schrumpfniere entsprachen, bei welchen aber eine Reihe besonderer, diesen Fällen gemeinsamer Symptome zu beobachten war:

Beispiel 28. 67jährige Arbeiterin, ist die jüngste von 10 Geschwistern. Sie war immer gesund, bis sich vor drei Monaten eine Abnahme der Sehkraft einstellte. Sonst bestehen keinerlei Beschwerden. Die Kranke wird von der Augenklinik zugewiesen. Wir finden eine kleine Patientin mit zahlreichen Abartungszeichen, auffallender Blässe der Haut und leichten Ödemen der Beine. Das Herz ist stark hypertrophisch, die peripheren Gefäße gerade und „gebläht", Puls 64—72. Augenbefund: Beiderseits Papilloretinitis albuminurica mit angedeuteter Sternfigur in der Macula. Im Harn geringe Mengen Eiweiß (Spuren

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 1.

— $^1/_4$ ‰), zeitweise einzelne hyaline Zylinder, die Harnmenge normal, spezifisches Gewicht 1007—1013. Beim Wasserversuch werden in 4 Stunden 440 ccm ausgeschieden (leichte Ödeme!), beim Konzentrationsversuch höchstes spezifisches Gewicht 1013. Im Blut 4,5 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 0,9, 4500 Leukocyten mit 20% Lymphocyten und 5,4% Eosinophilen (keine Parasiteneier im Stuhl). Blutzucker 0,11%, Cholesterin 1,7 g‰, Rest-N 40 mg%. Liquorbefund normal, nur der Zuckergehalt stark erhöht (0,11%). Blutdruck anfangs zwischen 240 und 260, auf Lumbalpunktion Druckabfall um 70 mm, der Druck erreicht erst nach 2 Tagen seine frühere Höhe; nach Aderlaß sank der Blutdruck vorübergehend um 55 mm, nach Coffeininjektion um 25 mm Hg. Fortgesetzte Vaccineurininjektionen bewirkten innerhalb 14 Tagen einen Abfall des Blutdrucks auf 150—160 mm. — 5 Monate später kam die Patientin wieder in unsere Behandlung, ohne daß sich neue Beschwerden eingestellt hätten. Der somatische Befund war völlig unverändert. Nur ergab die Augenuntersuchung jetzt eine deutliche Spritzfigur in der Macula. Auch bestand ständig Polyurie, Albumen $^1/_4$ ‰, Konzentration — 1013. Im Blut 0,12% Zucker, 38 mg% Rest-N. Blutdruck wieder 240—260. Eine Lumbalpunktion wurde jetzt nicht vorgenommen, nach Aderlaß vorübergehende Drucksenkung um 60 mm. Auf Vaccineurintherapie erfolgte jetzt nur vorübergehendes Absinken des Blutdrucks auf 190, später erhob sich der Druck trotz fortgesetzter Behandlung von neuem auf 250. Nitritmedikation war ohne Effekt.

Bei der Betrachtung dieses Falles fällt sofort die Übereinstimmung vieler Symptome mit den bei der „bulbären Hypertonie" beschriebenen Erscheinungen auf. In diesem Sinne spricht das Einsetzen der Erkrankung mit Sehstörungen, ferner das Schwanken des Blutdrucks, die depressorische Wirkung von Lumbalpunktion, Aderlaß und Coffeininjektion, die starke Erhöhung des Liquorzuckers bei normalem Blutzuckergehalt, endlich der Abfall des Blutdrucks im Verlauf der Vaccineurintherapie. Symptomatische zentral-toxische „urämische" Drucksteigerung kann hier nicht vorliegen, da bei der Kranken keinerlei urämische Erscheinungen vorhanden waren. Trotzdem besteht kein Zweifel, daß die Nierenfunktion gestört ist (Polyurie, Hyposthenurie). Auch der Augenbefund ergibt typische Retinitis albuminurica. Wir erinnern uns aber daran, daß bei bulbärer Hypertonie, auch wenn die Nierenfunktion völlig intakt erscheint, fast identische Augenveränderungen vorkommen (vgl. S. 374, Beispiel 20 und 21). Diese Fälle scheinen uns einen Übergang zu bilden von den reinen Formen der bulbären Hypertonie zu denjenigen Patienten wie Beispiel 28, bei welchen neben Anzeichen für bulbären Hochdruck Erscheinungen vorhanden sind, welche auf das Bestehen einer (genuinen) Schrumpfniere hinweisen. Fraglich ist es, ob die Schrumpfniere als ein von dem Hochdruck unabhängiger Prozeß oder als Folge der Vasokonstriktion in den Nierenarteriolen aufzufassen ist. Die Tatsache, daß wir dasselbe Symptomenbild bei einer Reihe von Fällen beobachtet haben, würde zugunsten der zweiten Auffassung sprechen. Einige Beispiele seien noch angeführt:

Beispiel 29. 48jähriger Schuhmacher, ist seit der Jugend sehr starker Raucher. Vor 3 Monaten stellte sich allmählich eine Abnahme der Sehschärfe ein, bald darauf trat Mattigkeit und zeitweise Atemnot hinzu. In letzter Zeit hat die Harnmenge stark zugenommen. Bei dem Kranken besteht ausgesprochener asthenischer Habitus mit weiblichem Behaarungstypus, das Herz ist stark hypertrophisch, die peripheren Gefäße gerade, „gebläht". Augenbefund: Hochgradige Papilloretinitis mit Spritzfigur in der Macula. Im Harn $^1/_2$—$1^1/_2$ ‰ Albumen, Urobilinogen etwas vermehrt, vereinzelte hyaline und granulierte Zylinder; Harnmenge etwas vermehrt, Konzentration im Anfang der Beobachtungszeit — 1022, 2 Monate später — 1015. Blutdruck anfangs 230—240, nach Aderlaß vorübergehender Abfall um 50 mm. Die Lumbalpunktion wurde verweigert.

Obgleich in diesem Falle nicht alle Versuche ausgeführt werden konnten, um die Diagnose zu sichern, läßt sich doch aus den vorhandenen Symptomen

(Anamnese, asthenischer Habitus, Beschaffenheit der peripheren Gefäße, Verhalten des Blutdrucks nach Aderlaß) sowie aus der Analogie mit Beispiel 28 die Art des Hochdrucks erkennen. Die Funktionsstörung der Niere hat im Verlauf der Beobachtung zugenommen.

Beispiel 30. 58jährige Köchin. Die Mutter starb herzleidend. Bei der Kranken bestehen seit mehreren Jahren rheumatische Schmerzen in den Beinen. Seit einem halben Jahr treten Anfälle von Atemnot auf, besonders in der Nacht, zeitweise sind die Beine etwas angeschwollen. In den letzten Wochen hat die Sehkraft abgenommen. Wir finden asthenischen Habitus mit schlaffem Bandapparat, langen schmalen Fingern, fluktuierender 9. und 10. Rippe. Der linke Ventrikel hypertrophisch, die peripheren Gefäße geschlängelt und etwas verdickt; Bradykardie (Puls 56—64). An der Haut tritt bei geringfügigen Anlässen ein starkes urticarielles Erythem auf. Augenbefund: Beiderseits Neuroretinitis mit weißen Flecken zwischen Papille und Macula. Im Harn ständig $^1/_4$—$^1/_2$‰ Eiweiß, Urobilinogen in normaler Menge, keine Zylinder. Harnmenge normal, spezifisches Gewicht 1011—1018, beim Konzentrationsversuch — 1019. Blutbefund: 4,9 Millionen Erythrocyten. Färbeindex 1, 7300 Leukocyten mit 20% Lymphocyten und 2% Eosinophilen, Blutzucker 0,11%, Rest-N 40 mg%. Im Liquor leichte Globulin-, keine Zellvermehrung, Liquorzucker erhöht (0,09%). Blutdruck 195—215; auf Lumbalpunktion Drucksenkung um 35 mm Hg, die zwei Tage anhält. Nach Aderlaß fällt der Blutdruck um 30 mm, nach Coffeininjektion um denselben Betrag.

Hier war die Anamnese allerdings eine kardiale, es bestanden auch anfangs leichte Dekompensationserscheinungen, doch sprechen der Blut- und Liquorbefund sowie das Verhalten des Blutdrucks nach den vorgenommenen diagnostischen Eingriffen zugunsten der bulbären Genese des Hochdrucks. Urämische Symptome waren nicht vorhanden. Die Nierenfunktionsstörung war gering, doch sicher nachweisbar.

In unserem Material befinden sich noch drei identische Beobachtungen (eine männliche und zwei weibliche), von deren Beschreibung wir absehen. Es geht schon aus den drei angeführten Fällen hervor, daß sich zu zentraltoxischem Hochdruck vom Typ der bulbären Hypertonie die Erscheinungen einer genuinen Schrumpfniere hinzugesellen können. Daß die Nierenfunktionsstörung zeitlich später einsetzt als der Hochdruck und die Augenveränderungen, zeigt Beispiel 29. Unsere Beobachtungen scheinen uns zugunsten der Vorstellung zu sprechen, daß in diesen Fällen der allgemeine Krampf der kleinen Gefäße, welcher natürlich auch die Nierenarteriolen betrifft, vielleicht im Verein mit einer angeborenen oder erworbenen Organschwäche der Niere eine Funktionsstörung dieses Organs hervorruft, welche im weiteren Verlaufe in eine organische Läsion der Niere im Sinne einer genuinen (arteriolosklerotischen) Schrumpfniere übergeht. Es wäre möglich, daß die Nierenfunktionsstörung, welche anfangs auf einem funktionellen Gefäßkrampf in der Niere beruhen dürfte, zu diesem Zeitpunkt noch rückbildungsfähig ist. Jedenfalls scheint der Verlauf des renalen Prozesses bei solchen Kranken ein ungemein chronischer zu sein; wir haben wenigstens niemals die Obduktion eines derartigen Falles beobachten können. Therapeutisch wird bei solchen Zuständen alles das auf den Nierenprozeß günstig einwirken, was die Blutdrucksteigerung und damit den allgemeinen Gefäßkrampf vermindert. Es werden daher dieselben Maßnahmen wie bei den reinen Fällen von bulbärer Hypertonie zu ergreifen sein.

Es ist von vornherein unwahrscheinlich, daß für sämtliche Fälle von genuiner Schrumpfniere der gleiche Entstehungsmechanismus in Betracht

kommt. So kann beispielsweise von einigen Kranken mit diesem Leiden berichtet werden, bei welchen wenigstens zur Zeit der Beobachtung eine Hypertension zentral-läsioneller Natur vorlag.

Beispiel 31. 59jähriger Kesselschmied, war bis vor einem Jahre immer gesund. Damals stellte sich Mattigkeit und Arbeitsunlust ein, der Patient wurde vergeßlich und zeitweise traten kurzdauernde Zustände von Verwirrtheit auf. Seit 4 Wochen bestehen auch Anfälle von Atemnot. Patient ist starker Potator. Bei der Aufnahme finden wir einen etwas dementen Mann mit stark hypertrophischem Herzen, die peripheren Gefäße etwas geschlängelt, jedoch nicht rigid, Puls 72—80. Die Leber vergrößert. Augenbefund: Beiderseits Neuroretinitis mit streifigen Blutungen. Im Harn $^1/_2$—2‰ Albumen, Urobilinogen in normaler Menge, einzelne granulierte Zylinder. Die Harnmenge vermehrt, spezifisches Gewicht zwischen 1010 und 1015, beim Konzentrationsversuch bis 1017. Beim Wasserversuch 400 ccm in 4 Stunden. Im Blut Wassermann negativ, Blutzucker 0,11%, Rest-N 46 mg%. Lumbaldruck erhöht (37 mm Hg), im Liquor deutliche Globulin-, keine Zellvermehrung, Zuckergehalt 0,10%, Rest-N 49 mg%. Der Blutdruck schwankte zwischen 205 und 230, auf Lumbalpunktion Anstieg um 15 mm, kein Abfall.

Das Vorhandensein einer Schrumpfniere geht aus der Polyurie und Hyposthenurie sowie aus dem Augenbefund hervor. Es kann sich aber nicht um eine nephritische Schrumpfniere handeln, da in dieser Richtung keinerlei anamnestische Angaben vorliegen. Auch der geringe Eiweißgehalt und die außerordentliche Höhe des Blutdrucks spricht gegen sekundäre Nierenschrumpfung. Der Hochdruck trägt deutlich die Charaktere der zentral-läsionellen Hypertension (schwankende Druckwerte, kein Druckabfall, aber Anstieg nach Lumbalpunktion, Zucker- und Rest-N-Vermehrung im Liquor).

Beispiel 32. 53jährige Seidenwinderin. In der Familie sind häufig Herzkrankheiten aufgetreten. Die Kranke selbst hat früher nie ernstere Erkrankungen mitgemacht. Seit einem Jahre leidet sie zeitweise an Kreuzschmerzen, Atemnot und Schwindelanfällen. Seit dieser Zeit hat sie auch eine allmähliche Abnahme der Sehschärfe bemerkt. In letzter Zeit ist die Harnmenge sehr reichlich. Die Untersuchung ergibt ausgesprochene Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße eng, gerade, etwas verdickt, Puls 64—76. Augenbefund: Beiderseits Neuritis optica. Im Harn ständig geringe Mengen Eiweiß ($^1/_4$—1‰), Urobilinogen in normaler Menge, zeitweise einzelne Zylinder. Die Harnmenge derzeit nicht vermehrt, spezifisches Gewicht 1011—1018, beim Wasserversuch werden in 4 Stunden 840 ccm ausgeschieden, der Konzentrationsversuch ergibt ein höchstes spezifisches Gewicht von 1019. Blutbefund: 4,5 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 5700 Leukocyten mit 21% Lymphocyten und 1,7% Eosinophilen; Blutzucker 0,11%, Cholesterin 1,2 g‰, Rest-N 37 mg%. Liquorbefund normal bis auf Zuckervermehrung (0,09%). Der Blutdruck stark schwankend, 155—180; auf Lumbalpunktion Anstieg, aber kein Abfall des Drucks. Auch nach Aderlaß ändert sich der Blutdruck nicht, er fällt dagegen nach Coffeininjektion um 18 mm. Nach Morphininjektion sehr geringe Drucksenkung. Vaccineurin- und Troparintherapie waren ohne Effekt auf den Blutdruck.

Die vollkommene Analogie mit dem vorhergehenden Beispiel erübrigt es, die Diagnose näher zu erörtern. Auch hier scheint uns die Schrumpfniere die Folge der zentral bedingten, allgemeinen Gefäßkontraktion zu sein. Für die Veränderungen im Augenhintergrund dürfte wie bei den früher erwähnten Fällen der Gefäßkrampf in Verbindung mit dem toxischen Einfluß der Nierenfunktionsstörung verantwortlich zu machen sein. Bei solchen Patienten finden sich möglicherweise als anatomisches Substrat für den Hochdruck die von Ceelen bei genuiner Schrumpfniere beschriebenen Ganglienzellenveränderungen und Gefäßverdickungen in der Medulla oblongata. Ceelen steht gleich uns auf dem Standpunkt, daß die Blutdrucksteigerung in derartigen Fällen das primäre, die Nierenveränderungen das sekundäre Ereignis darstellen. Daher

werden die gleichen Gehirnläsionen wohl auch in unkomplizierten Fällen von zentral-läsioneller Hypertension gefunden werden können.

Wir haben bis jetzt Fälle von genuiner Schrumpfniere beschrieben, bei welchen Hochdruck zentral-toxischer oder zentral-läsioneller Genese besteht. Es gibt bei diesem Zustande aber noch andere Formen von Hochdruck, worauf später eingegangen werden soll.

Bevor wir das Gebiet der zentral-toxischen Hypertension verlassen, muß noch anhangsweise erwähnt werden, daß zu dieser Gruppe auch die Blutdrucksteigerung bei Eclampsia gravidarum gehören dürfte. Die Tatsache, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine Toxikose handelt, ferner das Fehlen von schwereren Nierenfunktionsstörungen, die Häufigkeit, mit welcher Veränderungen im Augenhintergrund beobachtet werden, endlich die aus den Arbeiten der Gynäkologen (Zangemeister, Bahard und Petit u. a.) bekannte starke depressorische Wirkung von Aderlaß und Lumbalpunktion bei diesem Zustande scheinen uns in diesem Sinne zu sprechen. Doch kann diese Anschauung nur vermutungsweise ausgesprochen werden, da wir selbst keine Gelegenheit hatten, Kranke mit Eclampsia gravidarum genauer zu beobachten. Aus demselben Grunde können keine Aussagen über die Natur der gelegentlichen Hypertension bei Schwangerschaftsniere gemacht werden.

d) Der zentral-reflektorische Hochdruck.

Die zentral-reflektorische Hypertension, zu deren Besprechung wir uns nun wenden, findet sich vor allem bei einer Reihe von Zuständen mit vorübergehender Blutdrucksteigerung. Der tonisierende Reflex kann und wird hierbei von den verschiedensten Organen ausgelöst werden. Zum Teil handelt es sich hier um die seinerzeit von Pal beschriebenen passageren Drucksteigerungen bei einer Anzahl sog. Gefäßkrisen. Die ausgezeichnete Darstellung dieser Zustände durch Pal enthebt uns einer ausführlichen Beschreibung solcher Fälle. Die topische Diagnose des Angriffspunktes für den drucksteigernden Reiz ist übrigens bei derartigen äußerst unbeständigen Erscheinungen kaum durchführbar. Der reflektorische Charakter der Blutdrucksteigerung erhellt jedoch aus der Tatsache, daß sich diese Zustände an das Auftreten meist schmerzhafter Prozesse an einzelnen Organen (Darm, Gallenblase usw.) anschließen. Von einem einzelnen Organ kann aber eine reflektorische Drucksteigerung nur auf zentralem Wege ausgelöst werden, wie schon früher ausgeführt wurde (vgl. S. 326).

Aus der großen Zahl der passageren zentral-reflektorischen Hypertensionen möchten wir zunächst die vorübergehenden Drucksteigerungen bei Tabes dorsalis herausgreifen. Diese haben wir in vielen Fällen von Tabes beobachtet; sie treten besonders zur Zeit der gastrischen Krisen auf, woraus ihr reflektorischer Charakter erhellt. Pal hat schon diese Tatsache hervorgehoben. Das Verhalten des Blutdrucks nach Lumbalpunktion war in diesen Fällen nicht zu verwerten, da die starke Labilität des Drucks auch ohne Eingriff keine Schlüsse zuließ. Wir glauben jedoch nicht, daß alle vorübergehenden Drucksteigerungen bei Tabes auf reflektorischem Wege zustande kommen, denn wir haben diese Erscheinung auch völlig unabhängig von schmerzhaften Zuständen angetroffen.

Ein Teil der Labilität des Blutdrucks bei Tabes beruht sicherlich auf vorübergehenden psychischen Drucksteigerungen, wobei eine teils angeborene, teils erworbene Übererregbarkeit des Vasomotorenzentrums mit im Spiele sein dürfte. Erhöhte Reizbarkeit des Gefäßzentrums als konstitutionelle Anomalie ist bei Tabes nicht unwahrscheinlich, da bei dieser Erkrankung neuropathische Anlage die Regel ist (R. Stern). Für die erworbene Übererregbarkeit des Gefäßzentrums kommen die bei Tabes häufigen cerebralen Veränderungen in Betracht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in manchen Fällen von Tabes auch vorübergehende Hirndrucksteigerung einen zentral-mechanischen Druckanstieg hervorruft. Einige Male wurde nämlich gelegentlich der Lumbalpunktion auffallend hoher Lumbaldruck beobachtet, hier war der Abfall des Blutdrucks nach dem genannten Eingriff auch besonders hochgradig (bis 55 mm Hg).

Zu den vorübergehenden zentral-reflektorischen Hypertensionen gehören ferner die Gefäßkrisen bei Bleikolik, wobei der pressorische Reflex wohl meist vom Darme ausgelöst wird. Chronische Bleivergiftung wird mehrfach unter den Ursachen der „essentiellen Hypertonie“ genannt. An unserem Material war dieses Moment in der Anamnese nur selten anzutreffen. Wo dies der Fall war, handelte es sich um anatomischen Hochdruck. Ob dieser die Folge einer früher vorhandenen funktionellen Hypertension oder durch direkte Läsion der Gefäßwand durch das erwähnte Gift bedingt war, können wir derzeit nicht entscheiden.

An dieser Stelle wären die leichten Hypertensionen anzuführen, welche sich gelegentlich bei Morbus Basedowi vorfinden. In früherer Zeit wurde von vielen Seiten angenommen, daß bei dieser Erkrankung häufig Blutdrucksteigerung angetroffen wird (Treves, Hensen-Groß, Spiethoff, Donath, Bing). Federn faßte die Basedowsche Krankheit sogar als Folge einer Hypertension auf. In neuerer Zeit wurde jedoch festgestellt, daß der Blutdruck bei Morbus Basedowi im allgemeinen eher an der unteren Grenze der Norm gelegen ist (Horner, Chvostek, Geigel, Goodall, Strickland und Rogers). Von den meisten Autoren wurde darauf aufmerksam gemacht, daß der Blutdruck bei Morbus Basedowi großen Schwankungen unterworfen ist. Diese Labilität des Drucks war auch an einer Reihe von Fällen unseres Materials zu beobachten. Nur selten wurden jedoch pathologisch hohe Werte erreicht. Dabei war häufig hoher Blutdruck mit verhältnismäßig niedrigen Pulszahlen verbunden und umgekehrt, so daß die Erhöhung des Blutdrucks nicht auf die Tachykardie bezogen werden kann, wie dies von Groß angenommen wurde. Manchmal war allerdings ein Parallelgehen von Puls- und Blutdruckwerten zu konstatieren, doch sind in solchen Fällen unseres Erachtens beide Erscheinungen koordinierte Folge derselben Ursache. Denn ein Teil der vorübergehenden Drucksteigerungen bei Basedow ist sicherlich rein psychischer Natur, wodurch sich die gleichzeitige Pulsbeschleunigung erklärt. Andere passagere Hypertensionen bei dieser Erkrankung scheinen uns aber den zentral-reflektorischen zugezählt werden zu sollen, wobei wie bei Tabes dorsalis Übererregbarkeit des Vasomotorenzentrums mitbeteiligt ist, so daß schon geringfügige periphere Reize den Blutdruck auf pathologisch hohe Werte hinauftreiben. Solche Zustände wären vielleicht mit Salis-Cohen und Pletnew als „vasomotorische Ataxie“ zu bezeichnen. Auch bei Morbus Basedowi dürfte die erhöhte Reizbarkeit des Gefäßzentrums zum Teil in der Anlage gegeben sein, zumal konstitutionelle

Momente für die Genese dieser Erkrankung von maßgebender Bedeutung sind (Chvostek). Möglicherweise spielt in manchen Fällen noch eine toxische Erregbarkeitssteigerung des Vasomotorenzentrums eine Rolle, welche durch abnorme (von der Schilddrüse? stammende) Stoffwechselprodukte bedingt sein könnte.

Nicht nur vorübergehende, sondern auch dauernde Hypertensionen können durch reflektorische Reizung des Gefäßzentrums zustande kommen. Hier ist der sog. klimakterische Hochdruck anzuführen. Die Literatur dieses Zustandes wurde schon im allgemeinen Teil erörtert (vgl. S. 318). Die meisten Autoren stehen allerdings auf dem Standpunkt, daß die Ursache dieser Blutdrucksteigerungen in einer Überschwemmung des Blutes mit tonisierenden innersekretorischen Stoffen infolge des Ausfalls der Ovarialfunktion zu suchen sei. Es ist daher notwendig, daß wir unsere abweichende Ansicht an einigen Beispielen darlegen:

Beispiel 33. 48jährige Bedienerin. Die Mutter litt an Epilepsie, die Kranke ist die 12. von 18 Geschwistern, sie war ein schwächliches Kind; vor einem Jahr litt Patientin an Krämpfen und Parästhesien in Armen und Beinen, sie lag damals unter der Diagnose Tetanie im Spital. Seit einem halben Jahre sind die Menses unregelmäßig geworden, es treten Wallungen und zeitweise Schwindelanfälle auf. Wir finden ein normal großes Herz, die peripheren Gefäße eng und weich, Puls 64—76. Harnbefund vollkommen negativ, Konzentration bis 1031. Blutzucker 0,10%, im Liquor keine pathologischen Bestandteile, auch der Zuckergehalt nicht erhöht (0,07%); Lumbaldruck normal. Der Blutdruck stark schwankend, zwischen 150 und 190, auf Lumbalpunktion Druckanstieg um 25 mm Hg, jedoch kein Absinken des Drucks, nach Aderlaß keine Änderung der Druckwerte. Nach Coffeininjektion Anstieg um 25 mm, Abfall um 18 mm. Auf Ovarialmedikation (6 Tabletten täglich) fällt der Blutdruck innerhalb einer Woche auf 100 mm Hg. Nach Aussetzen der Therapie neuerlicher Anstieg auf 125, 150.

Beispiel 34. 46jährige Schneiderin. Der Vater starb an Wassersucht. Die Patientin, welche seit ihrer Jugend fettleibig ist, leidet seit einigen Jahren an leichten Herzbeschwerden. Die Menses sind in der letzten Zeit unregelmäßig, sehr stark und schmerzhaft. Zeitweise bestehen Kopfschmerzen und Wallungen. Bei der Untersuchung findet sich ein mäßiges Cor adiposum, aber keine Herzhypertrophie; die peripheren Gefäße gerade und weich, Puls 64—80. Augenbefund normal. Gynäkologischer Befund negativ. Im Harn keine pathologischen Bestandteile, Konzentration — 1026. Blutzucker 0,11%, Rest-N 38 mg%. Cholesterin 2,2 g‰. Liquorbefund normal. Blutdruck schwankend zwischen 160 und 195, auf Lumbalpunktion Druckanstieg, aber kein Abfall, auf Coffeininjektion Anstieg und Abfall, nach Aderlaß keine Drucksenkung. Leider entzog sich die Patientin unserer Behandlung, so daß der Effekt der Ovarialtherapie nicht beobachtet werden konnte.

Versucht man den Mechanismus des Hochdrucks in diesen beiden Fällen zu analysieren, so scheidet zunächst zentral-mechanische und zentral-toxische Hypertension aus, da für die Genese keine Anhaltspunkte vorliegen. Wegen des Fehlens irgendwelcher renaler Symptome kann die Blutdrucksteigerung nicht auf die Niere bezogen werden; zentral-läsioneller Hochdruck kann gleichfalls ausgeschlossen werden, da das Herz nicht hypertrophisch ist, keine stärkeren cerebralen Symptome vorliegen und der Liquorzucker normal ist. Auch der anatomische Hochdruck fällt außerhalb der Erwägungen. Gegen die Annahme einer peripher-toxischen Blutdrucksteigerung spricht das Ausbleiben eines Druckabfalls nach Aderlaß. Es muß sich daher um reflektorische Hypertension handeln. Eine Reihe von Erscheinungen weist darauf hin, daß der Reflexbogen in diesen Fällen durch das Zentrum geht, nämlich der Anstieg des Blutdrucks nach Lumbalpunktion und Coffeininjektion sowie der Druckabfall

nach dem letztgenannten Eingriff, ferner das Schwanken der Druckwerte, welches, wie wir sehen werden, bei peripher-reflektorischer Hypertension nicht zu beobachten ist. Endlich kann für die zentrale Genese verwertet werden, daß der Ausgangspunkt des tonisierenden Reflexes in einem einzigen Organ, in den Ovarien, zu suchen sein dürfte. Denn wir haben oben auseinandergesetzt, daß eine reflektorische allgemeine tonisierende Gefäßkontraktion von einer umschriebenen Körperstelle aus nur auf dem Wege über die höher gelegenen (cerebralen) Gefäßzentren erfolgen kann.

Die Quelle dieses tonisierenden Reflexes dürfte in Veränderungen der Ovarien zu suchen sein, wie sie sich im Verlaufe des Klimakteriums einstellen. Möglicherweise handelt es sich auch um den Ausfall eines physiologischen, vom Eierstock ausgehenden, depressorischen Reflexes. Unsere Darlegungen beziehen sich naturgemäß nur auf die Drucksteigerung im Klimax. Dubois und Pelnař haben eine ähnliche Anschauung geäußert. Ob auch die übrigen klimakterischen Erscheinungen auf reflektorischem Wege oder durch Ausfall einer Hormonwirkung zustande kommen, entzieht sich unserer Einsicht. Da es sich jedoch größtenteils um „nervöse" Zustände handelt, so ist ihre reflektorische Genese nicht unwahrscheinlich. Will man bei der Deutung des klimakterischen Hochdrucks die Hormontheorie nicht völlig entbehren, so kann man sich die Vorstellung bilden, daß der Wegfall des Ovarialhormons eine erhöhte Erregbarkeit des Gefäßzentrums setzt.

Daß in den beiden erwähnten Beispielen tatsächlich klimakterischer Hochdruck vorliegt, erhellt aus der Anamnese, dem Fehlen von Herzhypertrophie und dem depressorischen Effekt der Ovarialtherapie. Es mögen noch zwei Fälle angeführt werden, bei welchen die Eierstockmedikation ambulatorisch durchgeführt wurde:

Beispiel 35. 42jährige Pflegerin. Seit einigen Monaten sind die Menses sehr schmerzhaft und unregelmäßig, es treten Wallungen und Herzklopfen auf. Herz normal groß, Gefäße gerade und weich. Harnbefund negativ. Blutdruck 195. Es werden Ovarialtabletten verordnet. Blutdruck nach 8 Tagen 170, nach 14 Tagen 160, nach 4 Wochen 145.

Beispiel 36. 43jährige Portiersfrau. Seit einiger Zeit auffallend starke Menses, Schwindel, Wallungen. Keine Herzhypertrophie, Gefäße gerade, weich, ziemlich eng. Harn: 0. Blutdruck 170; nach 14tägiger Ovarialmedikation 145, nach 4 Wochen 120.

Die Diagnose eines klimakterischen Hochdrucks wird aus den geschilderten Symptomen bei genauer klinischer Beobachtung auch ohne Verfolgung des Effekts der Ovarialtherapie zu stellen sein; bei flüchtiger untersuchten Kranken wird dieser Zustand aber erst ex juvantibus erkannt werden können. Denn es ist klar, daß bei Frauen zur Zeit des Klimakteriums auch andere Arten von Hochdruck vorkommen können, deren Abtrennung nicht ohne weiteres möglich ist. Die echte klimakterische Hypertension scheint sogar ziemlich selten zu sein. Bei einer Reihe von Frauen mit klimakterischen Beschwerden und Hochdruck ergab nämlich die genaue klinische Untersuchung das Vorhandensein einer Hypertension anderer Genese, in solchen Fällen war auch die Ovarialtherapie völlig wirkungslos (vgl. Beispiel 22). Der drucksenkende Effekt der Eierstockmedikation kann daher differential-diagnostisch verwertet werden. Diese Wirkung scheint uns entweder in einer Herabsetzung der Reflexerregbarkeit des Gefäßzentrums oder in einer direkten Beeinflussung der Ovarien gelegen zu sein. Allerdings wird eine therapeutische Herabsetzung des klimakterischen

Hochdrucks kaum jemals notwendig sein, da die Blutdrucksteigerung nur äußerst selten eine bedrohliche Höhe erreichen dürfte. Doch wird die Ovarialmedikation zur Behebung der übrigen klimakterischen Beschwerden immer von Nutzen sein. Die Prognose der klimakterischen Hypertension ist im allgemeinen als absolut günstig zu bezeichnen. Von mancher Seite wird angenommen, daß sich im Gefolge dieses Zustandes nicht selten dauernder Hochdruck vom Typus der essentiellen Hypertonie einstellt. Wir müssen diese Möglichkeit zugeben, wenn wir ein derartiges Ereignis auch niemals beobachtet haben.

Bei männlichen Individuen konnten wir niemals Drucksteigerungen finden, welche in Analogie zur klimakterischen Hypertension zu setzen gewesen wären. Wir müssen daher mit Wenckebach das Vorkommen eines „klimakterischen" Hochdrucks beim Manne ablehnen.

Bei Besprechung der klinischen Einteilung der Hypertensionen wurde erwähnt, daß der zentral-reflektorischen Blutdrucksteigerung auch jene Formen von Hochdruck zuzuzählen sind, bei welchen eine Schädigung der Depressorendigungen in den Gefäßen im Verein mit anderen Hilfsfaktoren (Tachykardie, vergrößertes Schlagvolumen, Plethora) ursächlich beteiligt ist (vgl. S. 328). Es wurde schon damals darauf hingewiesen, daß die Läsion der Depressorendigungen wohl ausschließlich in sklerotischen oder luetischen Veränderungen der Aortenwand bestehen dürfte. Bittorf hat zuerst auf die Möglichkeit eines solchen Mechanismus aufmerksam gemacht, welcher vor allem bei Aortensklerose und Mesaortitis luetica zu erwarten ist. Da sich Aortensklerose in größerer oder geringerer Intensität bei sehr vielen bejahrten Individuen findet und die meisten Formen von Hochdruck gleichfalls an höheres Alter gebunden sind, so wird der erwähnte Mechanismus nicht selten zu Hypertensionen anderer Genese hinzutreten, wobei er sich dem Nachweis entzieht. Trotzdem ließ sich an einer Reihe von Fällen das isolierte Bestehen einer zentral-reflektorischen Drucksteigerung bei Aortenveränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit feststellen. Die klinischen Anzeichen dieses Zustandes sind ähnlich wie die des klimakterischen Hochdrucks. Vor allem wird aber das Bestehen von Läsionen der Aortenwand nachzuweisen sein. Daneben wird ein außerordentlich starkes Schwanken des Blutdrucks zu erwarten sein, da es sich ja nur um eine Störung des Regulationsmechanismus der Vasomotoren handelt, wobei noch Hilfsfaktoren notwendig sind, welche größtenteils sehr unbeständig sind.

Zunächst seien einige Fälle von Aortensklerose erwähnt:

Beispiel 37. 61 jährige Schlossersfrau, war immer gesund und kräftig, seit 4 Jahren bestehen Herzklopfen und Atemnot bei Anstrengungen. Seit einigen Wochen haben diese Beschwerden zugenommen, und es ist zeitweise starkes Beklemmungsgefühl aufgetreten. Die Harnmenge hat in der letzten Zeit abgenommen. Wir finden eine cyanotische Patientin mit starker Hypertrophie und Dilatation des ganzen Herzens. Ausgesprochene Aortendämpfung im 1. und 2. Intercostalraum rechts und rückwärts über der rechten Lungenspitze; der 2. Aortenton stark akzentuiert und klingend. Der Aortenschatten auch röntgenologisch stark verbreitert. Die peripheren Gefäße geschlängelt, wenig verdickt, Pulsus altus 64—80. Fundi normal. Im Harn anfangs Spuren von Albumen und einzelne Zylinder, später negativer Befund. Wasserversuch überschießend, Konzentration bis 1029. In den ersten Tagen Stauungsharn (spezifisches Gewicht 1024—1030), später Polyurie. Blut- und Liquorzucker normal, ebenso der Lumbaldruck. Der Blutdruck schwankte zwischen 130 und 165, nach Lumbalpunktion Anstieg um 10 mm, jedoch kein Abfall. Im Verlauf der anfangs eingeleiteten Digitalistherapie schien sich der Blutdruck etwas zu erheben;

später wurde Natrium jodatum verabreicht, worauf eine mäßige Erniedrigung des Blutdrucks eintrat.

Die sicheren Anzeichen einer schweren Aortensklerose, der Hinweis auf die zentrale Genese des Hochdrucks (Druckanstieg nach Lumbalpunktion) sowie das starke Schwanken der Druckwerte ermöglichen die Diagnose.

Beispiel 38. 62jährige Bedienerin. Die Mutter starb an einem Herzleiden. Als Kind hatte die Patientin Scharlach. Seit mehreren Jahren leidet sie an chronischem Gelenkrheumatismus. Außerdem bestehen zunehmende Herz- und Atembeschwerden. In der letzten Zeit treten manchmal stechende Schmerzen in der Herzgegend auf, welche von heftiger anfallsweiser Atemnot begleitet sind. Die Untersuchung ergibt ein mäßig hypertrophisches Herz, der 2. Aortenton ist laut und klingend. Rechte Arteria subclavia höher stehend als die linke, starke Erweiterung des Aortenschattens im Röntgenbilde. Die peripheren Gefäße geschlängelt. Pulsus altus; 76—80. Augenbefund negativ. Im Harn anfangs 2‰ Albumen, nach wenigen Tagen normaler Harnbefund. Nierenfunktion intakt. Blutzucker 0,09%, Cholesterin 1,8 g‰. Liquorbefund normal, auch was den Zuckergehalt betrifft (0,07%). Der Blutdruck sehr starken Schwankungen unterworfen, zwischen 130 und 215. Deshalb ließen sich aus dem Verhalten des Drucks nach diagnostischen Eingriffen keine Schlüsse ableiten. Immerhin mag erwähnt werden, daß nach Lumbalpunktion ein Druckanstieg um 32 mm eintrat.

Auch bei dieser Kranken kann der Hochdruck kaum anders gedeutet werden, als daß die Sklerose der Aorta zu einer Regulationsstörung geführt hat. Welche Hilfsfaktoren außerdem als Quelle der Blutdrucksteigerung in diesen Fällen in Betracht kommen, ist schwer zu sagen. Da der Blutdruck bei manchen Patienten besonders nach reichlicher Flüssigkeitsaufnahme stark anstieg, so wäre an vorübergehende seröse Plethora zu denken. Bei mangelhafter Regulationstätigkeit können aber auch die verschiedensten peripheren Reize tonisierend wirken.

Im folgenden Beispiele kommt vielleicht Tachykardie als pressorisches Hilfsmoment in Frage, da Pulsfrequenz und Blutdruck ziemlich parallel verlaufen:

Beispiel 39. 71jährige Pfründnerin, mit starker Aortensklerose ohne Nierenveränderungen. Anfangs Puls 80, Blutdruck 145; am nächsten Tage Puls 68, Blutdruck 130; später 68 : 120; 60 : 112.

Der Parallelismus zwischen Puls und Blutdruck, welchen wir bei anderen Formen von Hochdruck fast niemals beobachtet haben, ist jedenfalls eine auffällige Erscheinung.

Identische Befunde wie bei Aortensklerose konnten bei Mesaortitis luetica erhoben werden:

Beispiel 40. 52jährige Schneiderin. Vor 25 Jahren Lues. Seit 2 Jahren besteht Herzklopfen und Atemnot, zeitweise Schmerzen in der Herzgegend und Hitzegefühl. Menses vom 12. bis 49. Lebensjahr ohne Beschwerden. Mäßige Hypertrophie des linken Ventrikels, über der Aorta systolisches Geräusch, lauter und klappender 2. Ton. Aorta röntgenologisch erweitert. Nervenbefund normal. Im Harn keine pathologischen Bestandteile, Nierenfunktion gut (Konzentration — 1029). Wassermann in Blut und Liquor positiv, Goldsol positiv, sonst keine Liquorveränderungen. Der Blutdruck schwankt zwischen 140 und 175, auf Lumbalpunktion Druckanstieg, kein Abfall, auf Coffeininjektion Anstieg und Abfall. Im Verlaufe einer Hg-Salvarsankur scheint der Druck etwas niedriger zu werden (130—150).

Beispiel 41. 49jährige Köchin. Die Mutter war geisteskrank. Mit 30 Jahren Lues. Seit 3 Jahren bestehen Herz- und Atembeschwerden, zeitweise Schmerzen in der linken Seite, welche von Atemnot und Depressionsgefühl begleitet sind. Menses noch regelmäßig. Es findet sich leichte Hypertrophie des linken Ventrikels, Aortendämpfung, 2. Aortenton

laut und klingend, Pulsus altus, 64—72. Harnbefund negativ, Nierenfunktion gut; Wassermann im Blut positiv, im Liquor negativ, auch der übrige Liquorbefund normal. Blutdruck 140—170, auf Lumbalpunktion starker Anstieg, kein Abfall. Im Verlaufe der eingeleiteten Jodbehandlung sinkt der Blutdruck auf 128, 112, 125.

An der Diagnose Mesaortitis luetica kann in beiden Fällen kein Zweifel sein. Der stark labile, mäßig erhöhte Blutdruck ist nach den vorhandenen Symptomen unschwer als zentral-reflektorische Hypertension zu erkennen. Klimakterischer Hochdruck kann hier nicht vorliegen, da die Beschwerden ganz andere sind und die Aortenveränderungen nicht übersehen werden können. Interessant war bei beiden Kranken der Erfolg der spezifischen antiluetischen Therapie. Dieser ist wohl dahin zu deuten, daß die Läsion der Depressorendigungen, welche zum Teil auf Kompression durch das luetische Granulationsgewebe zurückzuführen sein dürfte, infolge narbiger Schrumpfung dieses Gewebes gebessert wurde. Über die Natur der tonisierenden Hilfsfaktoren sind auch bei diesen Fällen nur Vermutungen möglich.

Mit größerer Sicherheit läßt sich das drucksteigernde Hilfsmoment bei den Fällen von mesaortitischer Aorteninsuffizienz erkennen. Hier ist auch der Blutdruck etwas stabiler als bei den bis jetzt angeführten Kranken, da der tonisierende Hilfsfaktor, die Vergrößerung des Schlagvolumens, ständig vorhanden ist.

Beispiel 42. 34jährige Hausiererin. Der Vater starb an Schlaganfall. Seit einem Jahr bestehen Herzbeschwerden und Kopfschmerzen. Zeitweise Fluor albus. Lues negiert. Bei der Patientin findet sich der typische Befund einer Aorteninsuffizienz, die Aorta perkutorisch und röntgenologisch stark erweitert (Aneurysma?). Die peripheren Gefäße gerade und weich, Puls 68—80, Pulsdifferenz zwischen rechts und links. Neurologischer Befund negativ. Wassermann positiv; Blutdruck 155—165, auf Lumbalpunktion Anstieg, kein Abfall; keine Änderung des Drucks nach Aderlaß. Es wird eine kombinierte Hg-Salvarsanbehandlung eingeleitet; der Blutdruck sinkt bis 132.

Beispiel 43. 64jährige Näherin, leidet seit einigen Jahren an leichten Atembeschwerden. Vor 6 Wochen starke Verschlimmerung, abends Anschwellen der Beine; in letzter Zeit treten häufig Anfälle von Beklemmung mit heftigen Schmerzen in der Herzgegend auf, dabei besteht Todesangst. 1 Partus, 1 Abortus, Lues negiert. Somatischer Befund: Aorteninsuffizienz mit Erweiterung der Aorta ascendens, periphere Gefäße gerade und weich. Neurologischer Befund negativ. Im Harn keine pathologischen Bestandteile, Konzentration bis 1030. Blutzucker 0,11°/₀, Wassermann positiv. Im Liquor leichte Globulin- und Zellvermehrung, Wassermann negativ, Liquorzucker 0,11°/₀. Der Blutdruck schwankte zwischen 150 und 180, auf Lumbalpunktion dasselbe Verhalten wie im vorigen Falle. Auf Quecksilber-Salvarsan und nachfolgende Jodtherapie sank der Druck allmählich bis auf 135.

In diesem Falle ist wie in dem vorhergehenden trotz der negativen Anamnese aus dem Befund an der Aorta und der positiven Wassermann-Reaktion eine luetische, mesaortitische Aorteninsuffizienz anzunehmen. Dieser Umstand ermöglicht neben dem Verhalten des Blutdrucks nach Lumbalpunktion und Aderlaß und dem Effekt der Therapie die genetische Klassifikation dieser Formen von Hochdruck. Bei der zuletzt genannten Patientin war der Liquorzucker erhöht, welche Erscheinung bei den übrigen Fällen zentral-reflektorischen Hochdrucks wohl wegen des stark schwankenden und geringgradigen Reizzustandes des Gefäßzentrums nicht beobachtet wurde. Auch bei dieser Kranken muß die Erhöhung des Liquorzuckers nicht mit dem Hochdruck in Beziehung stehen, sie könnte durch das gehäufte Auftreten stenokardischer Anfälle erklärt werden, für welche nach neueren Anschauungen cerebrale Reizzustände in gewisser Richtung von Bedeutung sein können (Chvostek).

Die Prognose des Hochdrucks bei Aortenveränderungen deckt sich mit der der Grunderkrankung. Eine bedrohliche Höhe der Druckwerte wird dabei nur selten vorkommen. Therapeutisch wird schon bei bloßem Verdacht auf Lues eine vorsichtige antiluetische Behandlung zu versuchen sein. Jodmedikation hatte auch in einigen Fällen sicher nicht luetischer Aortensklerose eine wenn auch geringe Verminderung des Blutdrucks zur Folge.

II. Die peripheren Hypertensionen.

a) Der peripher-toxische Hochdruck.

Als Vertreter dieser Gruppe ist zunächst die Blutdrucksteigerung durch Hyperadrenalinämie zu nennen, da die Gefäßkontraktion durch Adrenalin einen peripheren Angriffspunkt besitzt. Es wurde im allgemeinen Teil des näheren ausgeführt, daß Vermehrung der Adrenalinsekretion als Quelle von Hypertension in der Literatur eine große Rolle spielt, wir konnten aber zeigen, daß für eine solche Annahme bei den meisten hypertonischen Zuständen keine Anhaltspunkte vorliegen. Nur für die sog. Hochdruckstauung glaubten wir diesen Mechanismus verantwortlich machen zu müssen.

Unserer Erfahrung nach ist die Hochdruckstauung ein ungemein seltenes Krankheitsbild; denn in den meisten Fällen geht mit dem Nachlassen der Herzkraft ein Abfall des Blutdrucks Hand in Hand. Langerhans und Hensen haben diesen Zustand zuerst gesehen, er wurde dann von Sahli näher analysiert. Dieser Autor bezog den gelegentlichen Anstieg des Blutdrucks bei Herzinsuffizienz auf eine Reizung des Vasomotorenzentrums durch das dyspnoische Blut, und die meisten späteren Autoren haben sich dieser Anschauung angeschlossen (Klemperer, Fellner, Lang und Mansuetowa, Thacher). Von mancher Seite wurde daneben noch Kompression der Gefäße durch Ödem als tonisierender Faktor herangezogen (Geisböck, O. Loewi, Kleeberger). Volhard hat die Hochdruckstauung auf abnorme Herztätigkeit zurückgeführt. Es wurde im allgemeinen Teil erörtert, daß für keine dieser Theorien zwingende Beweise vorliegen.

Die Beurteilung des Symptomenbildes der Hochdruckstauung ist nicht nur wegen der großen Seltenheit dieses Zustandes eine schwierige, sondern auch deshalb, weil diese Form des Hochdrucks manchmal Hypertensionen anderer Genese aufgepfropft ist, wodurch sich die Erscheinungen, welche zur Erkennung der Natur der Blutdrucksteigerung von Wichtigkeit wären, verwischen. A. Israel hat schon darauf aufmerksam gemacht, daß Hochdruckstauung vor allem bei hypertonischen Individuen auftritt.

Unter unserem Material befinden sich drei genau beobachtete Fälle von isolierter Hochdruckstauung, von welchen zwei zur Obduktion kamen. Vier weitere Fälle konnten nur flüchtiger untersucht werden, so daß hier die Diagnose nur vermutungsweise zu stellen ist.

Beispiel 44. 49jährige Stickerin. Familienanamnese belanglos. Mit 25 Jahren litt die Patientin an akutem Gelenkrheumatismus mit Fieber und Gelenkschwellungen. Seither besteht zeitweise leichte Atemnot. Seit 3 Jahren haben die Atembeschwerden zugenommen, es tritt häufig Herzklopfen auf und die Beine sind abends angeschwollen. Seit 3 Wochen starke Ödeme der Beine und sehr geringe Harnmenge. 1. Menses mit 20 Jahren, Klimakterium vor 2 Jahren. Potus und Lues negiert. Die Untersuchung ergibt eine kräftige,

stark cyanotische Patientin mit hochgradigen Ödemen der Beine sowie an den abhängigen Partien der Arme und der Bauchhaut. Starke Behaarung der Unterschenkel, Synophrys. Am stark vergrößerten Herzen findet sich der Befund eines Mitral- und Aortenvitiums, wobei an beiden Klappenapparaten Insuffizienz und Stenose anzunehmen ist. Die peripheren Gefäße gerade und weich, ziemlich eng; Puls arhythmisch und inäqual, über 100. Hochgradige Dyspnoe (30—36). Leber vergrößert und druckschmerzhaft, geringer Ascites, beiderseits Hydrothorax. Neurologischer Befund negativ. Augenhintergrund normal. Im rötlichen Harn reichlich Albumen (3‰), kein Zucker, Urobilinogen stark vermehrt, keine Zylinder, reichlich Sedimentum latericium; Harnmenge vermindert, spezifisches Gewicht 1029. Im Blute 5,5 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 7400 Leukocyten mit normalen Verhältniszahlen. Blutzucker stark erhöht (0,23%). Wassermann in Blut und Liquor negativ. Bei der Lumbalpunktion findet sich stark erhöhter Liquordruck (40 mm Hg), keine Globulin- oder Zellvermehrung, Liquorzucker erhöht (0,15%). Der Blutdruck 175—185, sehr geringe Druckschwankungen. Nach der Lumbalpunktion erfolgte keinerlei Änderung des Blutdrucks, nach Aderlaß dagegen ein deutlicher, wenn auch kurzdauernder Abfall des Blutdrucks um 35 mm Hg. Perorale und subcutane Digitalismedikation bewirkte keine Änderung des Zustandes, der Blutdruck blieb in gleicher Höhe, Blutzucker 0,22%. Es wurde dann intravenöse Strophanthintherapie eingeleitet, gleichzeitig wurde als Diureticum Calomel verabreicht. Nach wenigen Tagen trat starke Diurese ein (tägliche Harnmenge bis 5000), die Ödeme gingen zurück, der Puls wurde rhythmisch und nahm an Frequenz ab. Die Blutdruckwerte betrugen: 160, 158, 150, 146 (Blutzucker 0,15%, Puls 80, Atmung 26, im Harn Spuren von Eiweiß), 126, 123, 120 (Blutzucker 0,12%, Puls 64, Atmung 16). Zu dieser Zeit war die Kranke fast völlig ödemfrei und fühlte sich wohl. Später neuerliches Auftreten von Herzinsuffizienz mit Ödemen und starkem Ascites, Lungeninfarkten, Pneumonie, Exitus. Der Blutdruck blieb während der letzten Zeit ziemlich niedrig (125—135). — Obduktionsbefund (Prof. Erdheim): Recurrierende Endokarditis der Mitralis und Aorta mit Stenose beider Ostien und Insuffizienz beider Klappenapparate, exzentrische Hypertrophie beider Herzventrikel, Stauung der Lunge, Leber, Milz und Nieren und arteriosklerotische Rindenabsumptionen der letzteren; Stauungskatarrh des Dickdarms, geringer Ascites und linksseitiger Hydrothorax, rechte Pleura adhärent. Hydrops anasarca hohen Grades. Leichtes Ödem des Gehirns, chronisches Ödem und bindegewebige Verdickung der Leptomeningen. — Histologisch: In der Niere einzelne sklerotische Glomerulusobliterationen und Stauung. Nebennieren kolossal lipoidreich und hyperämisch. Hypophyse normal.

Aus der Krankengeschichte geht unzweifelhaft hervor, daß bei dieser Patientin Hochdruckstauung vorhanden war. Das wichtigste diesbezügliche Kriterium ist der Abfall des Blutdrucks mit dem Einsetzen der Digitaliswirkung, mit Besserung der Herzkraft und Auftreten von Diurese. Auch Cyanose, Dyspnoe und starke kardiale Ödeme sind unerläßliche Symptome bei der Hochdruckstauung. Fragen wir nach dem Mechanismus der Blutdrucksteigerung, so kann Hypertension zentraler Genese ausgeschlossen werden; denn der Blutdruck ist außerordentlich konstant, keinerlei Schwankungen unterworfen, wie es bei allen zentralen Drucksteigerungen der Fall ist. Es fehlt ferner jede Änderung des Blutdrucks nach Lumbalpunktion. Der hohe Wert für den Liquorzucker kann nicht für die Annahme eines cerebralen Reizzustandes verwertet werden, da er auf die hochgradige Hyperglykämie zu beziehen ist. Nur die Erhöhung des Lumbaldrucks spricht für Veränderungen im Gehirn; da aber sonst kein Anzeichen für zentral-mechanische Hypertension vorhanden ist, so dürfte er mit dem Hochdruck nicht in Zusammenhang stehen. Die Erhöhung des Lumbaldrucks, welche in diesem Falle in dem autoptisch festgestellten Ödem des Gehirns und der Leptomeningen ihre Erklärung findet, haben wir bei sämtlichen Fällen von Hochdruckstauung angetroffen; wir sahen dieselbe Erscheinung aber auch bei anderen Fällen mit starken kardialen oder renalen Ödemen, ohne daß Blutdrucksteigerung bestanden hätte, so daß ihre Unabhängigkeit von der

Hypertension evident ist. Wegen des Fehlens stärkerer sklerotischer Gefäßveränderungen und wegen des jugendlichen Alters der Patientin kann der Hochdruck nicht auf anatomische Verengerung der Arteriolen zurückgeführt werden. Auch der Abfall des Blutdrucks zur Norm mit Besserung des Zustandes macht eine solche Annahme unmöglich. Mit Rücksicht auf den starken Druckabfall nach Aderlaß wäre an Plethora als tonisierenden Hilfsfaktor zu denken, doch liegt kein Anhaltspunkt für eine Störung des Regulationsmechanismus (Aortenveränderung) vor. Viel besser läßt sich die depressorische Wirkung der Blutentziehung auf vorübergehende Entgiftung beziehen, und in demselben Sinne ist unserer Ansicht nach die Hyperglykämie zu deuten, da sie nur bei dieser Form des Hochdrucks ständig zu finden ist. Kontrolluntersuchungen, auf welche andernorts[1]) eingegangen wurde, haben uns gezeigt, daß die Blutzuckersteigerung nicht durch die bei Hochdruckstauung stets vorhandene Dyspnoe oder Stauungsleber bedingt ist. Daher muß ein Zusammenhang mit der Hypertension gesucht werden, um so mehr als ein deutlicher Parallelismus zwischen Blutzucker- und Blutdruckwerten besteht. Alle diese Erscheinungen machen es wahrscheinlich, daß die Hochdruckstauung eine Hypertension periphertoxischer Genese ist, wobei Adrenalin oder ein adrenalinähnliches Gift die Quelle für die Drucksteigerung abgibt. Vielleicht besteht für diesen Zustand die alte Vorstellung von Szymonowicz und Czybulski zu Recht, daß die Nebenniere durch das dyspnoische Blut zu vermehrter Adrenalinsekretion angeregt wird. Leider haben wir bisher die direkte Bestimmung des Adrenalins im Blute derartiger Patienten nicht versuchen können. Die große Seltenheit der Hochdruckstauung scheint dafür zu sprechen, daß das Auftreten dieses Symptomenkomplexes an eine bestimmte konstitutionelle Anlage, vielleicht hochgradige Sympathicotonie (Eppinger und Heß) gebunden ist.

Es möge die Beschreibung weiterer Fälle folgen:

Beispiel 45. 58jähriger Kaufmann. Die Mutter starb an einem Herzleiden. Als Kind hatte der Patient Scharlach. Vor 17 Jahren Gelenkrheumatismus mit nachfolgender Herzaffektion. Damals wurde ärztlicherseits ein Herzklappenfehler festgestellt. Später Rezidiv des Gelenkrheumatismus. Seit 2 Jahren hochgradige Atemnot, Herzklopfen, zeitweise Ödeme der Beine. Patient ist weder Trinker noch Raucher, Lues negiert. Bei einem stark cyanotischen und dyspnoischen Mann mit mäßigen kardialen Ödemen findet sich Insuffizienz und Stenose der Mitral- und Aortenklappen im dekompensierten Stadium. Die peripheren Gefäße gerade, eng, weich, Puls 88—96. Im Harn 1‰ Albumen, kein Zucker, Urobilinogen bis zur Verdünnung 1 : 4, einzelne hyaline Zylinder. Harnmenge vermindert, spezifisches Gewicht 1022—1028. Im Blute 5,5 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 7600 Leukocyten mit 62% Polynukleären, 19% Lymphocyten, 15,5% großen Mononukleären und Übergangsformen, 3,5% Eosinophilen. Blutzucker 0,16%, Cholesterin 1,4 g‰, Wassermann negativ. Liquorbefund normal mit Ausnahme einer Erhöhung des Zuckergehaltes (0,11%), Lumbaldruck 38 mm Hg; Blutdruck 160—170, die Lumbalpunktion konnte keine Änderung der Druckwerte hervorrufen, ebensowenig probatorische Coffeininjektion. Auf Digitalis und Diuretinmedikation in wenigen Tagen Entwässerung, Puls 70, der Blutdruck fällt auf 120, der Blutzuckerspiegel auf 0,11%. Der Abfall des Blutdrucks durch Digitalistherapie ließ sich bei wiederholten Spitalsaufenthalten immer wieder beobachten.

Hier handelt es sich um einen leichteren Fall, bei welchem schon die gewöhnliche Digitalistherapie mit dem Schwinden der Dekompensationserscheinungen ein Absinken des Blutdrucks zur Norm bewirkte. Das Verhalten des Drucks

[1]) Wien. Arch. f. inn. Med. IV, S. 129. 1922.

nach Lumbalpunktion und Coffeininjektion sowie die Hyperglykämie weisen auf die peripher-toxische Genese der Hypertension hin.

Beispiel 46. 66jährige Bedienerin. Belanglose Familienanamnese. Seit vielen Jahren leichte Herzbeschwerden. Vor 5 Wochen stellte sich starke Atemnot ein, die Beine schwollen an und die Harnmenge nahm ab. Es besteht schwere Cyanose und Dyspnoe (Atmung 40), hochgradige Ödeme der Beine, der Bauchhaut und der Arme, Ascites, beiderseitiger Hydrothorax, Hydroperikard. Über dem Herzen leise Töne, periphere Gefäße gerade und weich, Puls 110. Im Harn 9‰ Albumen, ausgesprochener Stauungsharn (spezifisches Gewicht 1029). Wassermann in Blut und Liquor negativ, Blutzucker 0,14%, Cholesterin 1,4 g‰. Liquorbefund: keine Globulin- oder Zellvermehrung, Liquorzucker 0,10%, Lumbaldruck 50 mm Hg; Blutdruck 135—140; die Lumbalpunktion ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck. Trotz eingeleiteter Strophanthintherapie Exitus am 3. Tage der Beobachtung. Die klinische Diagnose: Myodegeneratio cordis, Hochdruckstauung, wurde durch die Obduktion bestätigt. Sektionsbefund (Prof. Erdheim): Chronisches Lungenemphysem, partielle Pleuraadhäsionen, Hydrothorax. Exzentrische Hypertrophie beider Herzventrikel, mäßiges Atherom der Coronararterien, vereinzelte kleine myomalacische Schwielen. Hydroperikard, Ascites, Hydrops anasarca hohen Grades, Stauung der Milz und Nieren, fast keine Stauung der Leber, Mesenterial- und Hirnarterien frei von Atherom. Hypophyse normal.

Die Hypertrophie des linken Ventrikels in diesem Falle ist wohl auf die myomalacischen Schwielen zu beziehen. Die geringe Erhebung des Blutdrucks kann nicht die Quelle dieser Herzhypertrophie sein. Der Effekt der Digitalistherapie ließ sich hier leider nicht mehr demonstrieren. Doch zweifeln wir mit Rücksicht auf die übrigen Erscheinungen nicht, daß Hochdruckstauung vorgelegen ist. Dem wenig erhöhten Blutdruck entspricht die geringe Erhebung des Blutzuckerspiegels.

Von den oberflächlicher beobachteten Fällen sei gleichfalls ein Beispiel angeführt:

Beispiel 47. 43jährige Schneiderin. Der Vater war Potator, starb an einem Nierenleiden, die Mutter an Gebärmutterkrebs. Die Patientin war außer leichten Erkrankungen als Kind immer gesund. Seit 14 Tagen starke Atemnot und Schwellungen an den Beinen. Die Untersuchung ergibt starke Cyanose und Dyspnoe, hochgradige Ödeme der Beine und der Sakralgegend, geringere Ödeme an den abhängigen Partien der Bauchhaut. Asthenischer Habitus mit zahlreichen Abartungszeichen. Das Herz stark dilatiert und hypertrophisch, besonders im linken Ventrikel. Auscultatorisch Spaltung der ersten Töne, 2. Aortenton etwas lauter. Periphere Gefäße gerade und weich, Pulswelle normal, Frequenz erhöht. Im Harn anfangs 7‰ Eiweiß, welches wenige Tage später bis auf Spuren verschwunden ist; Urobilinogen etwas vermehrt, ganz vereinzelte hyaline Zylinder. Die Harnmenge anfangs stark vermindert, spezifisches Gewicht 1025. Blutdruck 140—145. Auf Digitalis-Diuretinmedikation Diurese, zu gleicher Zeit Abfall des Blutdrucks auf 135, 125, 120, 110, 113, 110.

Hier dürfte es sich um einen Fall von sog. idiopathischer Herzhypertrophie handeln, bei welchem eine angeborene Anomalie des Herzens mitbeteiligt ist; die Anwesenheit zahlreicher degenerativer Stigmen weist in diese Richtung. Der passagere Hochdruck ist unschwer als in die Gruppe der Hochdruckstauung gehörig zu erkennen.

Unter Berücksichtigung der geschilderten Symptome bietet die Diagnose der Hochdruckstauung keine großen Schwierigkeiten. Führend ist vor allem der depressorische Einfluß der Digitalistherapie; denn bei allen anderen Formen von Hochdruck unserer Beobachtung hatte die Digitalismedikation entweder keinen Effekt auf den Blutdruck, oder es erfolgte mit Besserung der Herzkraft ein Druckanstieg. Neben der Digitaliswirkung ist auch die Hyperglykämie

als differential-diagnostisches Hilfsmittel von Wichtigkeit. Ferner ist auf die große Konstanz der Druckwerte und auf den Effekt des Aderlasses zu achten. Die Prognose der Hochdruckstauung deckt sich mit der des Grundleidens; sie ist daher zum mindesten als zweifelhaft zu bezeichnen. Wir haben nicht den Eindruck gewonnen, daß der Allgemeinzustand in diesen Fällen bedrohlicher war als bei schwerer Herzinsuffizienz mit normalen oder unternormalen Blutdruckzahlen. Als Therapie wird neben Digitalis und sonstiger Herzmedikation (Flüssigkeitseinschränkung, Diuretica) eventuell auch der Aderlaß in Frage kommen.

Anhangsweise sei erwähnt, daß zu den Hypertensionen durch vermehrte Adrenalinsekretion möglicherweise noch die zuerst von v. Neusser beschriebenen Fälle von Hochdruck bei Nebennierentumoren gehören (vgl. S. 311). Leider haben wir keine derartige Kranke gesehen. Fälle von Hypernephrom, welche wir mehrfach beobachtet haben, hatten sämtlich niedrige Blutdruckwerte. Es muß auch die Möglichkeit zugegeben werden, daß unter Umständen Hochdruck anderer Genese neben einem ein- oder doppelseitigen Nebennierentumor bestehen könnte.

Unter den Fällen von sog. „essentieller Hypertonie" ist eine Reihe von Kranken zu finden, bei welchen der Hochdruck aus den vorhandenen Erscheinungen auf pressorische Stoffe mit peripherem Angriffspunkt bezogen werden muß. Diese Fälle sind bedeutend seltener als die Hypertensionen bulbärer und zentral-läsioneller Genese; immerhin befinden sich unter unserem Material etwa 15 derartige Patienten. Über die Natur der Stoffe, welche die Blutdrucksteigerung hervorrufen, können wir derzeit keine Angaben machen. Adrenalin dürfte hier nicht in Betracht kommen, da der Blutzuckerspiegel in allen Fällen eine normale Höhe hatte. Wie bei der bulbären Hypertonie muß einstweilen vermutungsweise die Häufung physiologischer oder die Anwesenheit pathologischer pressorischer Stoffwechselprodukte oder Blutdrüsensekrete, eventuell der Ausfall eines depressorischen Stoffes beschuldigt werden. Möglicherweise kommen hier saure Stoffwechselprodukte in Betracht, welche nach Frey von einem peripheren Angriffspunkt aus tonisierend wirken.

In der Anamnese dieser Kranken überwiegen die kardialen Erscheinungen; verhältnismäßig häufig wurde über langjährige arthritische Beschwerden geklagt. Konstitutionelle Anomalien wurden hier bedeutend seltener angetroffen als bei den bulbären Hypertensionen, die Kranken hatten größtenteils eine robuste (arthritische) Konstitution. Am Herzen fanden sich die gewöhnlich bei dauerndem Hochdruck vorhandenen Verhältnisse, die peripheren Gefäße waren gerade, manchmal verdickt. Der Augenbefund war immer negativ. Der Harn bot in reinen Fällen nichts Abnormes, nur bei Herzdekompensation traten geringe Mengen Eiweiß auf. Das Blut zeigte morphologisch und chemisch normale Verhältnisse, insbesondere waren keine Symptome für Plethora aufzufinden. Das Verhalten des Blutdrucks nach diagnostischen Eingriffen wies große Ähnlichkeit mit den Erscheinungen auf, welche bei Hochdruckstauung zu beobachten sind, wie an einigen Beispielen erörtert werden soll:

Beispiel 48. 76jährige Haushälterin. Familienanamnese ohne Belang. In ihrer Jugend war die Kranke gesund und kräftig; vor 20 Jahren wurde sie wegen Mastdarmvorfalls operiert. Seit mehreren Jahren bestehen zeitweise starke Schmerzen in den Schulter-

und Kniegelenken, besonders bei Bewegungen. In der letzten Zeit hat die Patientin bei Anstrengungen leichte Atembeschwerden. Wir finden eine ödemfreie Patientin mit arthritischem Habitus, starker Altweiberart. Das Herz hypertrophisch, die peripheren Gefäße gerade und etwas verdickt, Puls 64—76. Augenhintergrund normal. Im Harn keine pathologischen Bestandteile, Harnmenge normal, Konzentration — 1027. Blutbefund: 4 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 4000 Leukocyten mit normaler Verteilung der einzelnen Formen. Blutzucker 0,10%, Cholesterin 1,9 g‰, Rest-N 40 mg%. Im Liquor leichte Globulin-, keine Zellvermehrung, Liquorzucker 0,06%, Lumbaldruck nicht erhöht (25 mm Hg). Wassermann in Blut und Liquor negativ. Der Blutdruck zwischen 155 und 170; auf Lumbalpunktion keine Änderung des Blutdrucks, auf Coffein dasselbe Verhalten, dagegen sinkt der Druck nach einem Aderlaß von 100 ccm um 42 mm und hält sich 2 Tage lang unter 150. Dann erheben sich die Druckzahlen wieder zu ihrer früheren Höhe doch blieb noch durch mehrere Tage eine gewisse Labilität des Blutdrucks zurück.

Das vollkommene Fehlen von Erscheinungen, welche auf eine zentrale Genese des Hochdrucks hinweisen, sowie die Abwesenheit von renalen Symptomen und von Anzeichen ausgebreiteter anatomischer Gefäßveränderungen ermöglichen die Diagnose peripher-toxische Hypertension. Für Plethora liegt kein Anhaltspunkt vor. Interessant ist die längerdauernde drucksenkende Wirkung der Blutentziehung im Gegensatz zu der kurzdauernden Drucksenkung bei Hochdruckstauung. Die pressorischen Stoffe scheinen sich hier nur langsam und schubweise zu ersetzen. Hypercholesterinämie haben wir bei der Mehrzahl dieser peripher-toxischen Hypertensionen angetroffen, während bei Hochdruckstauung diese Blutveränderung nicht bestand. Die Vermehrung des Blutcholesterins kann hier nicht mit sklerotischen Gefäßveränderungen zusammenhängen, vielleicht zeigt sie das Bestehen von Stoffwechselstörungen an, wie sie in solchen Fällen zu vermuten sind.

Beispiel 49. 57jährige Hutmacherin, ist das 10. von 16 Geschwistern, eine Schwester ist herzkrank. Als Kind häufig Halsentzündungen, später mehrmals Gelenkrheumatismus, seit dieser Zeit leidet die Patientin an Herzklopfen und Atemnot. Zeitweise bestehen auch leichte Schwellungen an den Beinen. Menses vom 16. bis zum 48. Lebensjahr (Myomoperation). Die Untersuchung ergibt am stark hypertrophischen Herzen den Befund einer Mitral- und Aorteninsuffizienz mit Stenose beider Ostien, die peripheren Gefäße gerade, ziemlich weich, Bradykardie (Puls 50—60). Fundi normal. Harnbefund vollkommen negativ, die Harnmenge anfangs vermindert, später normal, physiologischer Ausfall des Wasser- und Konzentrationsversuchs (Konzentration — 1028). Im Blut Wassermann negativ, Blutzucker 0,09%, Cholesterin 2,4 g‰, Rest-N 38 mg%. Liquorbefund völlig normal. auch was den Zuckergehalt betrifft (0,07%); Lumbaldruck 26 mm Hg. Der Blutdruck anfangs 165—170 (es bestanden leichte Dekompensationserscheinungen), auf Bettruhe und Digitalistherapie steigt der Blutdruck auf 190, 220. Die Lumbalpunktion bringt keine wesentliche Änderung in den Druckwerten, ebensowenig die Coffeininjektion, nach Aderlaß sinkt der Blutdruck um 55 mm und bleibt 4 Tage unter 190. Nach Atropininjektion Abfall um 20 mm. Ovarialtabletten haben keinen depressorischen Effekt, es werden hierauf Nitroglycerintabletten verordnet. Der Blutdruck sinkt innerhalb weniger Tage auf 145 bis 150; dabei bleibt die Herzkraft gut, der Puls niedrig, die Harnmenge normal. Ein Jahr später kommt die Kranke wieder in unsere Behandlung. Somatischer Befund unverändert, Blutdruck 220—240. Natrium nitrosum (0,02 g subkutan jeden 2. Tag) bewirkte eine Senkung des Drucks auf 185. Später neuerlicher Anstieg auf 220. Auf Tropariniinjektionen sank der Blutdruck jetzt bis 160.

In diesem Falle wäre wegen des bestehenden Herzklappenfehlers zunächst an Hochdruckstauung zu denken, doch spricht neben den übrigen Symptomen vor allem die drucksteigernde Wirkung der Digitalis gegen eine solche Annahme. Zweifellos ist aber peripher-toxischer Hochdruck vorhanden, wie besonders aus dem Druckabfall nach Aderlaß hervorgeht. Bemerkenswert ist der gute

Einfluß der Nitrit- und Troparintherapie, welchen wir bei Hypertension zentraler Genese niemals beobachtet haben. Diese Erscheinung wurde in einigen derartigen Fällen gefunden und konnte daher manchmal differentialdiagnostisch verwertet werden wie in folgendem Beispiele:

Beispiel 50. 62jährige Lehrerin. Früher immer gesund, seit 5 Jahren Herzklopfen und Atemnot, besonders nachts, Anschwellen der Beine. Die Kranke ist bei der Aufnahme ödemfrei, es besteht starke Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße sind gerade und etwas verdickt, Puls 68—76. Augenbefund negativ. Im Harn zeitweise minimale Spuren von Eiweiß, keine Zylinder, Wasser- und Durstversuch normal. Blutzucker 0,11%, Cholesterin 2,1 g‰, Wassermann negativ. Blutdruck 225—250, nach Aderlaß von 100 ccm fällt der Blutdruck bald auf 115, nach wenigen Stunden ist allerdings der Wert von 220 mm Hg wieder überschritten. Die Lumbalpunktion wurde verweigert. Jodtherapie (Mirioninjektionen) war ohne Effekt auf den Blutdruck, dagegen führte Nitritmedikation (subcutane Injektionen von Natrium nitrosum) eine Druckverminderung auf 163 herbei. Allerdings fühlt sich die Kranke zur Zeit der hohen Druckwerte besser als während des verhältnismäßig niedrigen Blutdrucks. Nach Aussetzen der Nitrittherapie steigt der Blutdruck in wenigen Tagen wieder auf 205.

Trotzdem hier keine Lumbalpunktion vorgenommen wurde, kann eine zentrale Hypertension ausgeschlossen werden, da eine so starke depressorische Wirkung des Aderlasses (Druckabfall um 127 mm!) bei solchen Fällen niemals angetroffen wurde. Auch der Effekt der Nitrittherapie spricht zugunsten der Annahme eines peripher-toxischen Hochdrucks.

Zur diagnostischen Abtrennung der peripher-toxischen Hypertension muß man sich vor allem auf den isolierten depressorischen Effekt der Blutentziehung sowie auf den Einfluß der Nitrittherapie stützen. Ferner ist die Berücksichtigung der Anamnese zur Unterscheidung von den zentralen Drucksteigerungen von Wichtigkeit. Die Prognose ist nicht ungünstig; ein derartiger Fall steht seit 4 Jahren in unserer Beobachtung, ohne daß eine wesentliche Verschlimmerung des Prozesses nachweisbar wäre. Apoplektische Insulte haben wir bei dieser Form des Hochdrucks niemals gesehen, auch Funktionsstörungen der Niere sind uns nicht untergekommen, so daß der peripher-toxische Hochdruck anscheinend in keiner Beziehung zur genuinen Schrumpfniere steht, während ein solcher Zusammenhang für die zentral-toxische (bulbäre) und für die zentralläsionelle Hypertension feststeht (vgl. Beispiele 28—32). Therapeutisch ist bei der peripher-toxischen Blutdrucksteigerung vor allem der Aderlaß indiziert, welcher hier von außerordentlich günstigem Einfluß ist. Weiters wird in allen derartigen Fällen der Versuch einer Nitrittherapie gemacht werden müssen. Allerdings wird darauf zu achten sein, daß Verminderung des Blutdrucks nicht immer Besserung des Allgemeinbefindens mit sich bringt, wie an Beispiel 50 gezeigt wurde.

b) Der peripher-reflektorische Hochdruck.

Diese Form des Hochdrucks findet sich bei allen unkomplizierten Fällen von hypertonischer Nephritis. Es kann hier nicht nochmals auf alle Theorien eingegangen werden, welche in der Literatur über die nephritische Drucksteigerung niedergelegt sind. Über diesen Punkt wurde im allgemeinen Teil das Notwendige gesagt. Hier sei nur wiederholt, daß der Hochdruck bei Nephritiden von mehreren Seiten als reflektorisch aufgefaßt wurde, wobei der Ausgangspunkt des tonisierenden Reflexes in der Niere gesucht wurde (Hallopeau,

Loeb, Osthoff, M. B. Schmidt, Fahr, Tendeloo). Auch in den neuen Hypothesen von Volhard und Frey sind reflektorische Momente eingefügt.

Es wurde schon mehrmals erörtert, daß ein tonisierender Reflex, dessen Reflexbogen nicht durch eines der cerebralen Gefäßzentren, sondern durch das Rückenmark oder durch die sympathischen Ganglien hindurchgeht, nicht von umschriebenen Körperstellen, von einzelnen Organen ausgelöst werden kann, da den untergeordneten Vasomotorenzentren nur lokale Wirkungen zukommen. Der Ausgangspunkt für eine peripher-reflektorische Blutdrucksteigerung muß daher in einem diffusen über den ganzen Organismus ausgebreiteten Prozeß zu suchen sein, vor allem in einer allgemeinen Gefäßalteration. Eine solche ist bei hypertonischer Glomerulonephritis aller Stadien zweifellos vorhanden. In diesem Sinne spricht vor allem die Ödembereitschaft, welche heute wohl allgemein als diffuse Kapillarschädigung aufgefaßt wird. Auch mit dem Capillarmikroskop wurden von Weiß, Volhard und Munk Veränderungen an den Hautcapillaren bei Nephritis festgestellt. Munk und Plesch sehen in der Nephritis überhaupt eine allgemeine „Capillaritis". Dieser Annahme fehlt es nicht an Berechtigung, da Kylin Fälle von Halsentzündung beobachtet hat, bei welchen Blutdrucksteigerung bestand, bevor sich die später einsetzende Nephritis durch Albuminurie kundgab. Auch wir haben identische Fälle gesehen. Von der diffusen Capillarschädigung bei Nephritis wird nun unserer Ansicht nach ein Reflex ausgelöst, welcher durch die untergeordneten Gefäßzentren hindurchläuft und eine allgemeine Gefäßkontraktion hervorruft. Wir kommen also zu dem fürs erste etwas paradox anmutenden Schluß, daß auch die nephritische Blutdrucksteigerung nicht renalen, sondern extrarenalen Einflüssen ihre Entstehung verdankt. Als Stütze für die Richtigkeit unserer Auffassung seien einige Beispiele angeführt:

Beispiel 51. 17jährige Näherin, leidet seit ihrer Kindheit häufig an Halsentzündungen. Vor 14 Tagen neuerliche Angina, im Anschluß daran Kopfschmerz, Atemnot und allgemeine Körperschwellungen, auch im Gesicht. Die Harnmenge ist gering, der Harn bierbraun. Die Untersuchung ergibt ziemlich starke allgemeine Ödeme, beiderseitigen Hydrothorax, geringen Ascites. Das Herz dilatiert, nicht hypertrophisch, die peripheren Gefäße gerade und weich, Puls 70—84. Augenhintergrund normal. Im Harn 2‰ Albumen, reichlich Blut, hyaline und granulierte Zylinder; die Harnmenge niedrig, spezifisches Gewicht 1026. Blutzucker 0,09%, Cholesterin 1,2 g‰, Rest-N 28 mg%. Liquorbefund normal, auch der Zuckergehalt (0,07%), Lumbaldruck etwas erhöht (31 mm Hg). Blutdruck 150—165, weder nach Lumbalpunktion noch nach Aderlaß erfolgt eine Änderung des Blutdrucks. Auf Bettruhe und Dursten setzt Diurese ein, die Ödeme schwinden, der Eiweißgehalt des Harns geht zurück, Blutdruck 135, 120, 115, 95, 92. Nach 3wöchiger Spitalsbehandlung geheilt entlassen.

Ein typischer Fall von akuter hypertonischer Glomerulonephritis. Da kein Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung vorhanden ist, kann der Hochdruck nicht auf Retention harnfähiger Stoffe bezogen werden. Auch die Wirkungslosigkeit des Aderlasses, welche bei der nephritischen Hypertension von vielen Autoren beobachtet wurde, spricht gegen den „chemischen" Charakter der Drucksteigerung. Für eine zentrale Genese des Hochdrucks liegen keinerlei Anhaltspunkte vor (Liquorbefund, Verhalten des Blutdrucks nach Lumbalpunktion). Aus dem Absinken des Drucks mit dem Schwinden der Ödeme und dem Einsetzen der Diurese könnte vielleicht geschlossen werden, daß hier Plethora als tonisierender Hilfsfaktor mit im Spiele ist, doch ist diese Erscheinung

ebensogut in der Weise zu deuten, daß mit dem Schwinden der Ödembereitschaft auch die allgemeine Capillarschädigung zurückgeht, welche die Ursache der Hypertension bildet. Alle Symptome weisen darauf hin, daß die Blutdrucksteigerung peripherer Natur ist, und die Effektlosigkeit des Aderlasses läßt sich nur bei Annahme einer reflektorischen Hypertension erklären. Daher muß bei dem vorliegenden Fall peripher-reflektorischer Hochdruck bestehen.

Beispiel 52. 42jährige Bedienerin, hatte als Kind Scharlach und Masern, oft Halsentzündungen. Vor 14 Tagen stellte sich leichte Atemnot ein, zu gleicher Zeit nahm die Harnmenge ab, der Harn wurde dunkelrot. Seit 6 Tagen sind allmählich Schwellungen am ganzen Körper aufgetreten. Wir finden eine blasse, stark ödematöse Patientin mit leichter Dilatation des Herzens ohne Hypertrophie des Organs. Periphere Gefäße gerade und weich, Puls 56—64. Fundi normal. Im Harn 6‰ Albumen, starke Hämaturie, Zylinder aller Arten; Harnmenge vermindert, spezifisches Gewicht 1021. Blutbefund: 4,2 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 7000 Leukocyten mit normaler Verteilung der einzelnen Formen. Im Blut Rest-N 26 mg%, Liquorbefund normal. Blutdruck 165—180, auf Lumbalpunktion und Aderlaß keine Änderung der Druckwerte. Aud Strychnininjektion Druckabfall um 20 mm. Nach Einsetzen der Diurese und Abnahme der Ödeme hielt sich der Blutdruck noch 8 Tage ungefähr in gleicher Höhe, erst dann fiel er zur Norm ab (125, 100). Geringgradige Albuminurie blieb trotz ständig niedrigen Blutdrucks noch wochenlang bis zur Entlassung der Kranken bestehen.

Die vollkommene Analogie der Symptome mit den im vorigen Beispiel beschriebenen weist auch hier auf die peripher-reflektorische Genese der Blutdrucksteigerung hin. In demselben Sinn ist der Abfall des Drucks nach Strychnininjektion zu werten (vgl. S. 344). Es erübrigt sich, noch weitere Beispiele von akuter Nephritis anzuführen, da sie sämtlich dieselben Symptome boten, wenn keine Komplikationen bestanden. Dieser Umstand läßt sich auch aus der Beschreibung von Beispiel 24 vor dem Einsetzen der urämischen Erscheinungen erkennen. Erwähnt soll noch werden, daß Coffeininjektion, wo sie versucht wurde, keine Änderung des Blutdrucks bewirkte, ein Verhalten, welches gleichfalls gegen zentrale Hypertension spricht.

In komplikationsfreien Fällen von chronischer, hypertonischer Nephritis zeigte der Blutdruck dasselbe Verhalten wie bei akuter Nierenentzündung. Zunächst sei ein Beispiel für eine chronische Nephritis ohne Niereninsuffizienz gebracht.

Beispiel 53. 58jährige Pfründnerin, war ein schwächliches Kind; später litt sie häufig an Gelenkschmerzen. Seit mehreren Jahren bestehen zeitweise Schwellungen an den Beinen und im Gesicht. Anfangs spärlicher dunkler Harn. In letzter Zeit leidet die Kranke an Herzklopfen und Atemnot. Bei der zarten und sehr blassen Patientin finden sich mäßige Ödeme des Gesichtes, der Beine und des Rückens. Das Herz ist im linken Ventrikel ziemlich stark hypertrophisch, die peripheren Gefäße gerade und etwas verdickt; Puls 72—84. Augenbefund normal. Im Harn $2^1/_2$—6‰ Albumen, kein Blut, einzelne hyaline Zylinder. Harnmenge normal, spezifisches Gewicht 1010—1025. Im Blute 4,2 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 12 000 Leukocyten mit 25% Lymphocyten. Blutzucker 0,12%, Rest-N 46 mg%. Liquorbefund normal, auch der Zuckergehalt (0,08%). Lumbaldruck erhöht (35 mm Hg). Blutdruck 165—185, auf Lumbalpunktion und Aderlaß keine Änderung der Druckwerte.

Auch bei dieser chronischen Nephritis fehlt wie in den früher erwähnten Fällen jeder Anhaltspunkt für die Annahme einer Retentionshypertonie. Denn die Konzentrationsfähigkeit der Niere ist erhalten und der Reststickstoffgehalt des Blutserums nicht erhöht. Hohen Lumbaldruck fanden wir in einer Reihe

von Fällen mit starken Ödemen, worauf schon bei Besprechung der Hochdruckstauung verwiesen wurde (vgl. S. 391). Es wurde dort erörtert, warum wir in solchen Fällen einen Zusammenhang der Hirndrucksteigerung mit der Hypertension ablehnen müssen. Das Verhalten des Blutdrucks nach Aderlaß und Lumbalpunktion weist wieder auf die peripher-reflektorische Genese des Hochdrucks hin. Dieselben Symptome wie in diesem Falle sind auch aus der Krankengeschichte des Beispiels 25 im urämiefreien Stadium zu entnehmen. Ödemfreie chronische Nephritiden boten völlig analoge Erscheinungen.

Beispiel 54. 33jähriger Hilfsarbeiter, leidet seit mehreren Jahren an Herzbeschwerden sowie an Schwellungen der Beine und des Gesichtes. In der letzten Zeit hat die Harnmenge zugenommen. Der Kranke ist sehr blaß und leicht ödematös, der linke Ventrikel stark hypertrophisch. Periphere Gefäße gerade und weich, Puls 80—96. Fundi normal. Im Harn $^1/_2$—2‰ Albumen, kein Blut, einzelne Zylinder. Die Harnmenge stark vermehrt, spezifisches Gewicht 1006—1010, beim Durstversuche höchste Konzentration 1013. Blutzucker 0,09%, Rest-N 40 mg%. Liquorbefund normal, Zuckergehalt 0,06%. Blutdruck zwischen 165 und 190, Lumbalpunktion und Aderlaß haben keinen Einfluß auf den Druck.

Hier handelt es sich um eine beginnende nephritische Schrumpfniere, welche aus der Polyurie und Hyposthenurie zu erschließen ist. Nach den vorhandenen Symptomen ist der Hochdruck wie in den früher beschriebenen Fällen als peripher-reflektorisch aufzufassen.

Beispiel 55. 20jährige Fabrikarbeiterin; die Mutter ist herzleidend. Im 9. Lebensjahr hat die Patientin Scharlach durchgemacht; seither leidet sie zeitweise an Herzklopfen und Atemnot. Seit mehreren Monaten haben die Beschwerden zugenommen, es stellten sich starke Kopfschmerzen und Schwellungen an den Beinen ein. Etwas später bemerkte die Kranke eine Abnahme der Sehschärfe. In der letzten Zeit tritt anfallsweise heftige Atemnot auf. Bei der Untersuchung findet sich neben mäßigen allgemeinen Ödemen starke Hypertrophie des linken Ventrikels, die peripheren Gefäße gerade, etwas verdickt. Augenbefund: Beiderseits Neuroretinitis albuminurica mit typischer Sternfigur in der Macula. Im Harn 1—2‰ Albumen, kein Blut, einzelne hyaline Zylinder. Die Harnmenge ständig vermehrt, spezifisches Gewicht 1010—1015, nach Dursten 1018. Blutzucker 0,11%, Rest-N 46 mg%. Blutdruck 210—230; ausgiebiger Aderlaß bewirkt wohl eine Besserung der asthmatischen Anfälle, jedoch keine Senkung des Blutdrucks. Dieser sinkt aber bei Nitroglycerinmedikation (täglich 0,0005 g) innerhalb 14 Tagen auf 160. Zwei Monate später sucht die Patientin wieder das Spital auf. Es bestehen jetzt starke Blässe, hochgradige allgemeine Ödeme, schwere Dyspnoe mit anfallsweisen Exazerbationen; am Herzen der Befund einer trockenen Perikarditis, Hautjucken, blutige Durchfälle, Erbrechen. Im Harn 5—10‰ Albumen, viele Zylinder, geringe Harnmenge mit verhältnismäßig niedrigem spezifischem Gewicht, Blutzucker 0,14%, Rest-N 118 mg%, später 140 mg%. Blutdruck anfangs 175, auf Digitalis steigt der Druck auf 205 bis 225. Nach Aderlaß und Lumbalpunktion keine Änderung des Blutdrucks. Liquorbefund normal, auch der Zuckergehalt (0,07%). Die Kranke wird in moribundem Zustande von ihren Verwandten aus dem Spital genommen.

In diesem Falle weist die Veränderung im Augenhintergrund darauf hin, daß zu einem früheren Zeitpunkte vorübergehend eine Drucksteigerung zentraltoxischer („urämischer") Natur bestanden hat. Zur Zeit des zweiten Spitalsaufenthaltes sind zweifellos gleichfalls urämische Erscheinungen vorhanden; trotzdem ist die Hypertension wegen der Effektlosigkeit von Aderlaß und Lumbalpunktion als peripher-reflektorische aufzufassen. Auch die Drucksenkung im Verlaufe der Nitrittherapie spricht zugunsten einer peripheren Drucksteigerung. Auf das Zusammentreffen von hohen Blut- und niedrigen Liquorzuckerwerten wurde schon früher hingewiesen (vgl. S. 379). Dasselbe Verhalten des

Hochdrucks wie bei dieser Patientin wurde noch in weiteren 6 Fällen von nephritischer Schrumpfniere mit schweren urämischen Symptomen angetroffen, von welchen noch ein Beispiel angeführt sei:

Beispiel 56. 25jährige Kaufmannsfrau. Der Vater starb an Schlaganfall, die Mutter war geisteskrank. Patientin ist die jüngste von 14 Geschwistern, hatte mit 7 Jahren Scharlach, im Anschluß daran Nierenentzündung, welche angeblich ausheilte; die Kranke litt aber seither häufig an Herzklopfen und Atemnot. Vor einem Jahre Spontanabortus. Vor 2 Monaten, im 5. Monat einer neuerlichen Gravidität, nahmen die Herzbeschwerden zu, die Harnmenge wurde geringer und es stellten sich Ödeme im Gesicht ein. Bald darauf verlor die Patientin plötzlich für einige Tage das Sehvermögen auf beiden Augen, späterhin trat ein Anfall von Bewußtlosigkeit auf. Wegen dieser Beschwerden wurde auf einer Frauenklinik die Gravidität unterbrochen, worauf sich der Zustand etwas besserte. Seit 3 Wochen treten wieder Schwellungen im Gesicht auf und Patientin bemerkte jetzt eine allmählich eintretende Abnahme der Sehkraft. In der letzten Zeit häufiges Erbrechen. Wir finden eine stark anämische, leicht ödematöse Frau mit hochgradiger Hypertrophie des ganzen Herzens. Die Gefäße gerade, eng, Puls drahtförmig, 80—88. Neurologischer Befund negativ. Im Auge beiderseits typische Retinitis albuminurica, links daneben Ablatio retinae. Im Harn 2—6‰ Albumen, Urobilinogen in normaler Menge, Blut negativ, zahlreiche Zylinder aller Arten. Die Harnmenge etwas unter der Norm, spezifisches Gewicht 1010—1016, nach Dursten — 1017. Blutzucker 0,14%. Cholesterin 3,2 g‰, Rest-N 54 mg%. Im Liquor leichte Globulin-, keine Zellvermehrung, Liquorzucker 0,08%. Blutdruck 220 bis 240, weder durch Lumbalpunktion noch durch wiederholten Aderlaß (100 ccm, 300 ccm) ist ein Absinken des Drucks zu erzielen. Nach Coffeininjektion keine Änderung des Blutdrucks. Einige Tage nach der Aufnahme ist am Herzen ein deutliches perikarditisches Reiben zu hören, welches allmählich an Stärke zunimmt. Blut-Rest-N jetzt 72 mg%, Blutdruck ständig in gleicher Höhe. Später Auftreten von hämorrhagischer Diathese, Hautjucken, Schlafsucht, Verwirrtheit. Rest-N 110 mg%. Im Harn tritt Blut auf. Exitus im urämischen Koma. Aus dem Obduktionsbefund: Nephritische Schrumpfniere mit akutem hämorrhagischem Nachschub, beträchtliche Hypertrophie des linken Ventrikels und frische fibrinöse Perikarditis, Hydrothorax, terminales Lungenödem. Urämische nekrotisierende Entzündung des Colon ascendens.

Hier ist der Zusammenhang der Augenveränderungen mit cerebralen Reizzuständen klar ersichtlich. Zur Zeit der Beobachtung bestand aber trotz schwerster urämischer Erscheinungen keine zentral-toxische, sondern peripher-reflektorische Hypertension.

Die Fälle von nephritischer Schrumpfniere mit peripher-reflektorischer Drucksteigerung im urämischen Endstadium unterscheiden sich in mancher Hinsicht von den auf Seite 159 und 160 beschriebenen Fällen der gleichen Erkrankung, bei welchen Überhöhung des Blutdrucks durch toxische Reizung des Gefäßzentrums erfolgte. Bei beiden Gruppen handelt es sich um echte Urämie im Sinne von Volhard, da der Reststickstoffgehalt des Blutserums bedeutend erhöht war. Es waren aber bei allen Kranken ohne zentral-toxische Drucküberhöhung im Endstadium als somatische Symptome der urämischen Intoxikation Perikarditis sicca, Hautjucken, Darmgeschwüre nachweisbar, während diese Erscheinungen bei den Fällen der anderen Gruppe fehlten, trotzdem auch hier das Bestehen eines urämischen Symptomenkomplexes klar zutage tritt (vgl. Beispiel 26 und 27). Möglicherweise hängt dieses Verhalten damit zusammen, daß bei den beiden Gruppen verschiedene Giftstoffe beteiligt sind, von welchen nur der eine tonisierend wirkt. Vielleicht wird dieser Umstand für die Einteilung der urämischen Zustände verwertet werden können.

Die Prognose und Therapie der nephritischen Hypertension bedarf keiner eingehenden Besprechung, da über diesen Punkt in den neueren Abhandlungen

über die Nierenerkrankungen (Volhard, Munk, Frey) ausführliche Angaben vorliegen. Nitritmedikation kann in nicht urämischen Fällen von chronischer Nephritis versuchsweise angewendet werden. Bei urämischen Zuständen, wie sie in Beispiel 55 und 56 dargestellt wurden, ließ sich der Blutdruck durch keinerlei Maßnahmen herabsetzen.

III. Die anatomischen Hypertensionen.

Hypertensionen, deren Ursache in allgemeiner oder sehr ausgebreiteter anatomischer Verengerung der Arteriolen zu suchen war, konnten wir unter unserem Material nicht besonders häufig antreffen. Die pathogenetische Abtrennung dieser Form des Hochdrucks war auch immer ziemlich schwierig. Als Kriterien wurden große Konstanz der Druckwerte und das Vorhandensein sklerotischer Gefäßveränderungen in den palpablen Gefäßen und in einer Reihe von Organen herangezogen. Manchmal wurde die Diagnose per exclusionem gestellt, wenn das Bestehen anderer Formen von Hochdruck ausgeschlossen werden konnte.

Beispiel 57. 63jähriger Tischler, gibt an, bis zu seinem 60. Lebensjahre immer gesund gewesen zu sein. Seit dieser Zeit besteht Herzklopfen und Atemnot, besonders bei horizontaler Lage. Die Untersuchung ergibt minimale Ödeme der Beine, hochgradige Hypertrophie des ganzen Herzens, die peripheren Gefäße stark geschlängelt und rigid, Puls 80 bis 90. Die Leber vergrößert, derb, nicht druckschmerzhaft. Augenbefund: Schlängelung und Verdickung der Netzhautarterien. Im Harn zeitweise Spuren von Albumen, Urobilinogen bis zur Verdünnung 1 : 4, keine Zylinder. Harnmenge ziemlich normal, Konzentration bis 1027. Blutzucker 0,09%, Rest-N 42 mg%, Wassermann negativ. Liquorbefund normal, auch der Zuckergehalt (0,06%), Lumbaldruck 27 mm Hg. Blutdruck sehr konstant, 215—230, auf Lumbalpunktion geringer Anstieg, jedoch kein Abfall des Drucks, nach Aderlaß keine Druckänderung. Keine der versuchten Medikationen (Digitalis, Nitroglycerin, Antistenin) hatte auf den Blutdruck irgendeinen Einfluß.

Neben der starken Sklerose der palpablen Gefäße sind hier Gefäßveränderungen in der Niere und in den Augen nachweisbar. Der Anstieg des Blutdrucks nach Lumbalpunktion kann auf sklerotische Veränderungen in den Hirngefäßen bezogen werden, da eine zentral-läsionelle Hypertension wegen der großen Konstanz der Druckwerte und wegen des normalen Liquorbefundes nicht anzunehmen ist. Es muß aber die Möglichkeit zugegeben werden, daß in diesem wie in anderen Fällen von anatomischem Hochdruck früher eine Hypertension zentral-läsioneller Genese bestanden hat. Der Anstieg des Blutdrucks nach Lumbalpunktion wurde wenigstens in keinem Falle anatomischer Drucksteigerung vermißt. Für eine Funktionsstörung in der Niere liegt kein Anhaltspunkt vor.

Beispiel 58. 52jährige Hausgehilfin. In der Familie sind Erkrankungen des Herzens gehäuft aufgetreten. Die Kranke leidet seit vielen Jahren an Atemnot; in der letzten Zeit haben die Beschwerden zugenommen und es sind zeitweise Ödeme an den Beinen aufgetreten. Wir finden leichte Ödeme an den abhängigen Körperstellen, starke Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße geschlängelt und rigid. Puls 68—76. Leber vergrößert, Fundi normal. Im Harn minimale Spuren Eiweiß, Urobilinogen in normaler Menge, ganz vereinzelte hyaline Zylinder; Harnmenge etwas vermindert, Konzentration bis 1027. Blutzucker 0,11%, Cholesterin 2,5 g‰. Im Liquor keine Veränderung, Lumbaldruck normal. Blutdruck 180—195; auf Lumbalpunktion Druckanstieg um 18 mm, kein Abfall; dasselbe Verhalten nach Coffeininjektion. Auf Atropininjektion kein Absinken des Blutdruks. Die Patientin starb nach wenigen Wochen an Grippepneumonie. Bei der Obduktion fand

sich außer konfluierender Lobulärpneumonie und Tracheobronchitis ein chronisches Lungenemphysem, exzentrische Hypertrophie beider Herzventrikel, geringgradige Arteriosklerose der Aorta, gegen die Peripherie zunehmend, besonders stark in den Carotiden und in der Arteria lienalis, Stauung und Fettinfiltration der Leber, Stauungsinduration der Milz, Stauungsnieren mit parenchymatöser Degeneration und klaffenden Gefäßen, Uterus myomatosus, leichte Arteriosklerose der basalen Hirngefäße. Die innersekretorischen Drüsen ohne Besonderheit.

Auch in diesem Falle waren die geringen Schwankungen des Blutdrucks sehr charakteristisch und ermöglichten neben den Befunden an den palpablen Gefäßen und an der Niere sowie dem Verhalten des Blutdrucks nach den diagnostischen Eingriffen die Erkennung des Hochdrucks. Das Ausbleiben des Druckabfalls nach Atropininjektion haben wir nur bei dieser Form des Hochdrucks angetroffen. Die vorhandene Hypercholesterinämie, ein häufiger Befund bei anatomischer Hypertension, weist gleichfalls auf das Bestehen sklerotischer Gefäßveränderungen hin (vgl. S. 353). Die Sektion bestätigte die klinische Auffassung des Falles; denn es fanden sich schwere sklerotische Veränderungen vor allem in den kleineren Gefäßen. Auch histologisch konnte in mehreren Organen Arteriolosklerose nachgewiesen werden. Starke Affektion der Arteria lienalis haben wir bei einer Reihe derartiger Patienten angetroffen, eine Erscheinung, welche schon von Pal, Fahr und Herxheimer hervorgehoben wird. Die Häufigkeit, mit welcher die Hirngefäße an der Erkrankung beteiligt sind, bringt es mit sich, daß bei anatomischem Hochdruck nicht selten apoplektische Insulte vorkommen. Ein derartiger Fall wurde früher beschrieben (Beispiel 5). Es war zu dem bestehenden anatomischen Hochdruck zentral-mechanische Drucksteigerung hinzugetreten.

In seltenen Fällen von anatomischer Hypertension wurde eine leichte Erhöhung des Blutzuckerspiegels beobachtet wie in folgendem Beispiele:

Beispiel 59. 53jährige Schneiderin, leidet seit mehreren Jahren an Kreuzschmerzen und Atemnot. Zeitweise sind die Beine etwas angeschwollen. Es findet sich ausgesprochene Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße sind geschlängelt und rigid, Puls 80—90. Augenhintergrund normal. Im Harn ständig $^1/_4$—$^1/_2$‰ Albumen, kein Zucker, keine Zylinder; Harnmenge und Konzentrationsfähigkeit normal. Blutzucker 0,13%, Cholesterin 1,4 g‰, Rest-N 47 mg%. Liquorbefund normal, Zuckergehalt 0,10%. Blutdruck 185—200, sehr geringe Schwankungen, auf Lumbalpunktion und Coffeininjektion keine Änderung der Druckwerte. Jodtherapie (Mirioninjektionen) ohne Einfluß auf den Blutdruck.

Die Ursache der Hyperglykämie in diesen Fällen läßt sich nicht mit Sicherheit angeben. Hyperadrenalinämie kann nicht vorliegen, da sonst kein Anhaltspunkt für peripher-toxischen Hochdruck vorhanden ist. Dagegen wäre an die Möglichkeit zu denken, daß schwere sklerotische Veränderungen der Pankreasgefäße eine Störung im Zuckerstoffwechsel herbeiführen; denn nach Aschoff, Fahr, Frey und Herxheimer sind die Pankreasgefäße bei hypertonischen Kranken häufig hochgradig verändert. Endlich käme zur Deutung solcher Fälle Kombination mit geringgradigem Diabetes mellitus in Frage; von einem der vier Patienten, bei welchen wir leichte Blutzuckersteigerung ohne Glykosurie neben anatomischem Hochdruck antrafen, wurde angegeben, daß viele Jahre früher langdauernde Zuckerausscheidung bestanden hatte.

An dieser Stelle muß kurz der Zusammenhang zwischen Hypertension und Diabetes mellitus gestreift werden, da eine Reihe von Angaben darüber vorliegt, daß bei älteren Diabetikern häufig Hochdruck anzutreffen ist (Joslin,

Falta, Hitzenberger, Kylin, Marannon). Hitzenberger und Marannon nehmen an, daß bei diesem Zusammentreffen in der Mehrzahl der Fälle die Hypertension das primäre und der Diabetes das sekundäre Ereignis darstelle. Dieser Anschauung möchten wir uns für jene Fälle anschließen, bei welchen anatomischer Hochdruck besteht. Wir haben selbst einen derartigen Fall beobachtet, bei welchem pathologisch-anatomisch Sklerose der Pankreasgefäße als Ursache der Atrophie dieses Organs anzusehen war. Bei anderen Diabetikern war jedoch nach den vorhandenen Erscheinungen Hypertension zentral-läsioneller Genese anzunehmen. Hier dürfte Kombination mit echtem Diabetes mellitus vorgelegen haben, wobei die Stoffwechselstörung möglicherweise das Auftreten der Gefäßveränderungen im Gehirn beschleunigt hat.

Unter den Fällen von anatomischem Hochdruck, welche zur Obduktion kamen, sind zwei wegen eines eigenartigen pathologisch-anatomischen Befundes besonders bemerkenswert:

Beispiel 60. 59jährige Beamtensfrau. Der Vater war Potator, ein Onkel und eine Schwester geisteskrank. Nach Angabe des Mannes leidet die Patientin seit vielen Jahren an Paranoia. Seit einem halben Jahre besteht Atemnot und Herzklopfen, zu gleicher Zeit sind die Beine angeschwollen. In der letzten Zeit Zunahme der Herzbeschwerden und hochgradige Schwellungen. Bei der großen, mageren Patientin besteht Cyanose, starke Dyspnoe, hochgradige Ödeme von kardialer Anordnung, Hydrothorax, Ascites. Das Herz in toto stark hypertrophisch, die peripheren Gefäße geschlängelt und sehr rigid; Puls 100 bis 120. Leber vergrößert. Eine Feststellung der Geistesstörung war wegen des schweren Zustandes nicht möglich. Augenbefund normal. Im Harn 6‰ Albumen, kein Zucker, Urobilinogen stark vermehrt, Sedimentum latericium mit einzelnen Erythrocyten. Harnmenge sehr gering, spezifisches Gewicht 1029—1037. Liquor ohne pathologische Veränderung. Blutdruck 180—190, sehr konstant; auf Lumbalpunktion keine Druckänderung. Nach wenigen Tagen Spitalsbeobachtung trotz kardialer Therapie Exitus unter Lungenödem. — Obduktionsbefund (Prof. Bartel): Herzhypertrophie hohen Grades, namentlich links; Atherosklerose der peripheren Gefäße mit fleckweiser Entartung der Intima mäßigen Grades bei dickwandigen Arterien. Allgemeine chronische Stauung, mäßige atherosklerotische Nierenatrophie. Chronisches Lungenemphysem, Nebennieren stark vergrößert (die rechte 12,5, die linke 13,5 g wiegend), Hypophyse exkaviert. — Die histologische Untersuchung der Hypophyse zeigte im dorsalen Anteil des stark reduzierten, halbmondförmigen Vorderlappens die Gefäße eng aneinandergerückt, die Tubuli stark komprimiert, die Zellen stellenweise atrophisch; Hinterlappen ohne pathologische Veränderung.

Beispiel 61. 68jährige Bedienerin. Die Mutter starb an Schlaganfall. Seit 3 Jahren leidet die Kranke an Herzklopfen und Atemnot, zeitweise Ödeme der Beine; seit 2 Monaten starke Schwellungen und hochgradige Atemnot. Die Untersuchung ergibt: Ziemlich fettleibige Frau mit hochgradigen allgemeinen Ödemen, Dyspnoe, Cyanose, Hydrothorax, Ascites. Starke Hypertrophie und Dilatation des ganzen Herzens, Töne dumpf und leise; die peripheren Gefäße stark geschlängelt und rigid; Puls 90—100. Im Harn 4‰ Eiweiß, Urobilinogen stark vermehrt, zahlreiche Zylinder. Die Harnmenge stark vermindert, spezifisches Gewicht 1026. Blutzucker 0,14%, Wassermann negativ. Im Liquor keine Globulin- oder Zellvermehrung, Lumbaldruck stark erhöht (55 mm Hg), Zuckergehalt 0,12%. Blutdruck 200—205, auf Lumbalpunktion kein Absinken. Zwei Tage nach der Aufnahme Exitus. — Obduktionsbefund (Prof. Albrecht): Hochgradige Sklerose der peripheren Arterien einschließlich der Hirnarterien. Geringgradige Atherosklerose der Aorta mit geringgradiger Insuffizienz der Aortenklappen aus Atherosklerose. Hochgradige exzentrische Hypertrophie beider Herzventrikel (Cor bovinum), mäßige trübe Schwellung des Herzens. Chronisches Lungenemphysem; Stauungsatrophie der Leber, Stauungsmilz, einfache Stauungsnieren. Adenomatöse, fibröse Struma mittleren Grades, chronischer innerer Hydrocephalus mit Ödem des Gehirns, hochgradige Anasarka, geringgradiger beiderseitiger Hydrothorax, Hydroperikard und Ascites. Kirschkerngroßes Adenom der

linken Nebenniere. Frische zerstreute Blutungen im Pankreas. Ziemlich hochgradige allgemeine Adipositas. Atrophie der Hypophyse. — Histologischer Befund der Hypophyse (Assistent Dr. Norer): Hochgradige Atrophie des Vorderlappens mit sehr vielen basophilen Zellen, welche hauptsächlich die Teile unter dem Diaphragma sellae turcicae einnehmen, während der Grund der Hypophyse von eosinophilen Zellen gebildet wird. Hinterlappen ohne Veränderung, beträchtliche Hyperämie des Organs.

Aus den klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden ist in diesen beiden Fällen unzweifelhaft das Bestehen einer anatomischen Hypertension anzunehmen, welche ihre Ursache in den sklerotischen Gefäßveränderungen an den peripheren Arterien hat. Ferner waren bei beiden Kranken klinische Erscheinungen vorhanden, welche den Verdacht hervorriefen, daß neben der anatomischen Drucksteigerung Hochdruckstauung bestand. In dieser Richtung waren die schweren Ödeme und die Dyspnoe sowie die Erhöhung des Lumbaldrucks zu werten. Die leichte Hyperglykämie im zweiten Falle könnte allerdings auch auf die autoptisch gefundenen Pankreasblutungen bezogen werden. Bei der Patientin 60 wurde der Blutzucker nicht bestimmt. Vor allem erscheint aber die schwere Atrophie des Hydrophysenvorderlappens von großem Interesse. Im ersten Falle dürfte eine Cyste vorhanden gewesen sein, welche den Vorderlappen komprimierte. Leider wurde diese Stelle bei der Präparation lädiert, so daß eine sichere Erkennung nicht möglich war. An den Kranken waren keinerlei Erscheinungen zu finden, welche die Atrophie des Hypophysenvorderlappens erklärt hätten; die eine Patientin war allerdings fettleibig, doch bestanden sonst keine Symptome von Dystrophia adiposogenitalis; beide Frauen waren eher übernormal groß, es bestand auch keine Kachexie.

Ob der Befund an der Hypophyse zu dem vorhandenen Hochdruck in irgendeiner Beziehung steht, können wir derzeit nicht mit Sicherheit angeben. Es soll aber daran erinnert werden, daß Extrakte aus dem Hypophysenvorderlappen nach den Angaben von Falta und Ivcovic, Halliburton, Candler und Sikes, Jacobson am Tier und nach unseren eigenen Erfahrungen auch am Menschen (vgl. S. 343) deutlichen Abfall des Blutdrucks hervorrufen. Es wäre daher denkbar, daß Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens durch den Wegfall eines depressorischen Hormons zu Blutdrucksteigerung führt. Eine solche Hypertension wäre den peripher-toxischen zuzuzählen. Da es sich aber in den beiden erwähnten Fällen um anatomischen Hochdruck handelt, so kann ein derartiger Mechanismus höchstens lange Zeit vorher bestanden haben, wobei die sklerotischen Gefäßveränderungen als Folge des früheren funktionellen Hochdrucks aufzufassen wären. Vorläufig seien diese Befunde ohne weitere bindende Schlußfolgerungen registriert. Jedenfalls bilden sie ein außerordentlich auffälliges Vorkommnis, da über die Pathologie des Hypophysenvorderlappens bis jetzt nur ungemein spärliche Angaben vorliegen.

Bei den bisher angeführten Fällen von anatomischer Hypertension waren niemals Funktionsstörungen der Niere oder schwerere Augenveränderungen vorhanden. Wir haben aber eine Reihe von Patienten beobachtet, bei welchen eine genuine Schrumpfniere bestand und der Hochdruck auf anatomische Verengerung der Arteriolen zurückgeführt werden mußte. Genuine Schrumpfnieren mit anderen Arten von Drucksteigerung wurden schon bei

Besprechung der zentral-toxischen Hypertension beschrieben (vgl. Seite 379 bis 383).

Beispiel 62. 50jährige Arbeitersfrau. Früher immer gesund, leidet die Patientin seit 5 Jahren an Atemnot und Kopfschmerzen. Später zeitweise Schwellungen der Beine. In der letzten Zeit stärkere Ödeme und Zunahme der Harnmenge. Bei der blassen Frau bestehen leichte allgemeine Ödeme, auch des Gesichtes; das Herz ist stark hypertrophisch, die peripheren Gefäße rigid und geschlängelt, Puls 84—96. Die Leber vergrößert, Fundi normal. Im Harn ständig Albumen ($^1/_2$—2‰), Urobilinogen normal, einzelne Zylinder. Harnmenge vermehrt, spezifisches Gewicht 1010—1015, nach Dursten 1018. Blutzucker 0,12%, Cholesterin 1,6 g‰, Rest-N 45 mg%, Wassermann negativ. Liquorbefund normal bis auf starke Zuckervermehrung (0,15%). Blutdruck 180—200; auf Lumbalpunktion und Coffeininjektion Anstieg, aber kein Abfall des Blutdrucks; nach Aderlaß keine Druckänderung. Jodtherapie ohne Effekt auf den Blutdruck.

Die Polyurie und Hyposthenurie sowie das Vorhandensein „renaler" Ödeme weisen auf das Bestehen einer Schrumpfniere hin, welche nach der Anamnese als genuine aufzufassen ist. Mit Rücksicht auf die Beschaffenheit der palpablen Gefäße und auf das Verhalten des Blutdrucks, besonders nach diagnostischen Eingriffen, ist der Hochdruck als „anatomischer" zu bezeichnen.

Beispiel 63. 48jährige Haushälterin. Der Vater starb an Wassersucht; die Patientin hatte mit 14 Jahren Scharlach mit nachfolgender Nierenentzündung, welche aber völlig ausgeheilt ist. Später war sie immer gesund bis vor einem Jahr, zu welcher Zeit sie an einem Uterusmyom operiert wurde. Damals wurde hoher Blutdruck festgestellt, die Kranke hatte aber keinerlei Beschwerden, erst vor 2 Monaten bemerkte sie eine allmählich einsetzende Abnahme der Sehschärfe an beiden Augen. Bald darauf stellten sich Kopfschmerzen und Anfälle von Atemnot ein. Die Untersuchung ergibt: Leichte allgemeine Ödeme, starke Herzhypertrophie. Die peripheren Gefäße geschlängelt und verdickt, Puls 80—100. Leber vergrößert und druckempfindlich. Augenbefund: Beiderseits schwere Neuroretinitis albuminurica mit Blutungen und weißen, streifigen Herden in der Macula. Im Harn 2—3‰ Albumen, Urobilinogen in normaler Menge, vereinzelte granulierte Zylinder. Harnmenge vermehrt, spezifisches Gewicht 1008—1015, beim Konzentrationsversuch — 1015. Blutbefund: 3,9 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 1, 6200 Leukocyten mit 71,8% Polynukleären und 17,8% Lymphocyten. Wassermann negativ, Blutzucker 0,12%, Rest-N 61 mg%, etwas später 46 mg%. Im Liquor leichte Globulin-, keine Zellvermehrung, Zuckergehalt 0,09%. Blutdruck 205—220; auf Lumbalpunktion und Coffeininjektion Anstieg des Drucks, jedoch kein Abfall, Aderlaß hat keine drucksenkende Wirkung. Diuretinmedikation ohne Effekt. Drei Wochen nach der Entlassung wird die Kranke in schwer urämischem Zustande wieder eingeliefert. Es bestehen jetzt hochgradige allgemeine Ödeme, Erbrechen, Somnolenz, Hautjucken, Muskelzuckungen, Petechien an der Haut. Am Herzen perikarditisches Reiben, sonstiger Befund unverändert. Im Blut Rest-N 172 mg%, Cholesterin 1,1 g‰. Blutdruck 200—210; auf Aderlaß keine Drucksenkung. Nach 3 Tagen Exitus im Koma. — Bei der Obduktion findet sich eine genuine (arteriolosklerotische) Schrumpfniere mit starker Verkleinerung der rötlich gefärbten Niere und gleichmäßig granulierter Oberfläche; die Nierengefäße in der Wand stark verdickt. Hochgradige exzentrische Hypertrophie des linken, geringere des rechten Ventrikels. Frische fibrinöse Perikarditis. Hochgradige Sklerose der peripheren Arterien, besonders der Hirngefäße.

Trotzdem diese Patientin in der Kindheit Scharlach und Nierenentzündung durchgemacht hatte, mußte mit Rücksicht auf das gesamte Krankheitsbild doch eine genuine Schrumpfniere diagnostiziert werden und die Sektion bestätigte diese Auffassung. Der Hochdruck war nach den vorhandenen Erscheinungen als anatomischer zu erkennen.

Bei allen Kranken mit genuiner Schrumpfniere war der Zuckergehalt in der Spinalflüssigkeit erhöht, auch dann, wenn der Blutzuckerspiegel normal war. Diese Erscheinung läßt daran denken, daß möglicherweise vor dem

anatomischen Hochdruck eine Hypertension zentraler Genese bestanden hat. Die Tatsache, daß die Anamnese solcher Fälle nicht selten große Ähnlichkeit mit der Krankengeschichte zentraler Drucksteigerungen aufwies, sowie die Häufigkeit, mit welcher schwere Augenveränderungen angetroffen wurden, weisen gleichfalls auf einen derartigen Zusammenhang. Unserer Ansicht nach sind die genuinen Schrumpfnieren mit anatomischem Hochdruck aus den Nierenschrumpfungen mit Hochdruck zentral-toxischer und zentral-läsioneller Genese hervorgegangen, wobei wie bei diesen Fällen die Frage offen bleibt, ob Gefäßsklerose und Nierenerkrankung zwei voneinander unabhängige Prozesse darstellen („Kombinationsform" von Volhard und Fahr). Auch einzelne nephritische Schrumpfnieren bei bejahrten Individuen wiesen anatomischen Hochdruck auf. Solche Fälle wären als „Komplikationsform" der Heidelberger Nomenklatur aufzufassen.

Aus diesen Darlegungen geht hervor, daß der anatomische Hochdruck keine pathogenetische Einheit darstellen dürfte. Manche derartige Fälle scheinen aus peripher-toxischer Hypertension hervorzugehen (Beispiele 57 bis 61). Hier finden sich keine schwereren Augenveränderungen und keine ernsteren Nierenaffektionen. Sind die letztgenannten Erscheinungen vorhanden, so ist dagegen mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß eine Hypertension zentraler Genese vorhergegangen ist. Endlich muß auch die Möglichkeit zugegeben werden, daß in manchen solchen Fällen die Gefäßveränderung das primäre, die Hypertension aber das sekundäre Ereignis bildet. Die Abtrennung dieser Form wird aber sowohl klinisch als anatomisch kaum jemals möglich sein.

Bevor wir die Besprechung des anatomischen Hochdrucks beschließen, müssen noch zwei Fälle erwähnt werden, bei welchen allem Anschein nach anatomische Hypertension vorhanden und die Nierenfunktion völlig intakt war; bei diesen Kranken fand sich aber das typische Bild der Retinitis albuminurica:

Beispiel 64. 67jährige Bedienerin, litt in ihrer Jugend häufig an Migräne. Seit 10 Jahren treten wieder häufig Kopfschmerzen auf, zeitweise Schwindelanfälle, in letzter Zeit besteht Atemnot und die Sehkraft hat abgenommen. Hochgradige Herzhypertrophie, die peripheren Gefäße geschlängelt und rigid; Puls 84—90. Keine Ödeme. Augenbefund: Beiderseits typische Neuroretinitis abluminurica mit Sternfigur in der Macula. Im Harn anfangs geringe Mengen Eiweiß und einzelne hyaline Zylinder, später völlig negativer Harnbefund. Harnmenge etwas vermindert, spezifisches Gewicht 1021—1024, beim Durstversuch — 1028. Blutzucker 0,09%, Cholesterin 2,7 g‰, Rest-N 42 mg%, Wassermann negativ. Liquorbefund normal bis auf Erhöhung des Zuckergehaltes (0,09%), Lumbaldruck 30 mm Hg. Blutdruck 190—200, sehr konstant; auf Lumbalpunktion leichter Druckanstieg, kein Abfall. Nach Aderlaß keine Änderung der Druckwerte.

Beispiel 65. 50jährige Arbeiterin. Der Vater starb an Schlaganfall. Die Patientin war früher immer gesund bis auf eine Myomoperation vor 4 Jahren. Seit 3 Jahren leidet sie an Kopfschmerzen und Schwindelanfällen, manchmal auch an Atemnot; in letzter Zeit hat sie eine Abnahme der Sehschärfe bemerkt. Wir finden eine ödemfreie Patientin mit starker Herzhypertrophie; die peripheren Gefäße geschlängelt und verdickt, Puls 88 bis 96. Leber vergrößert. Augenbefund: Beiderseits typische Retinitis albuminurica. Im Harn minimale Spuren von Eiweiß, Urobilinogen vermehrt, einzelne Zylinder; Harnmenge normal, spezifisches Gewicht 1007—1024, Wasserversuch überschießend, Konzentration — 1029. Blutzucker 0,10%, Cholesterin 2,9 g‰, Rest-N 30 mg%, Wassermann negativ. Im Liquor leichte Globulin-, keine Zellvermehrung, Zuckergehalt 0,06%, Lumbaldruck erhöht (35 mm Hg). Blutdruck 200—220, sehr geringe Druckschwankungen;

auf Lumbalpunktion Anstieg, aber kein Abfall des Drucks. Aderlaß ändert den Druck nicht.

Bei beiden Kranken besteht zweifellos anatomischer Hochdruck, wie aus der Konstanz des Hochdrucks, der Anwesenheit sklerotischer Gefäßveränderungen und aus dem Verhalten des Blutdrucks nach diagnostischen Eingriffen zu erschließen ist. Das Bestehen von typischer Retinitis albuminurica bei vollkommen intakter Nierenfunktion können wir derzeit nicht befriedigend deuten. Nach der Anamnese läßt sich in beiden Fällen annehmen, daß früher eine Hypertension zentraler Genese vorhanden war, auf welche vielleicht ein Teil der Augenveränderungen zu beziehen ist. Möglicherweise ist hier wie in den Fällen von bulbärer Hypertonie mit echter Retinitis (vgl. Beispiel 21) die Hypercholesterinämie der zweite Faktor, welcher die Quelle der schweren Augenveränderungen darstellt.

Nachtrag.

Seit der Fertigstellung des Manuskriptes im Herbst 1922 und der ersten Korrektur im Februar 1923 ist über ein Jahr vergangen. Es erscheint daher angebracht, die wichtigsten seither erschienenen Publikationen kurz zu beleuchten und nachzusehen, inwieweit sie unseren Standpunkt bezüglich der Pathogenese des Hochdrucks beeinflussen können. Insbesondere muß die ausführliche Diskussion über den arteriellen Hochdruck anläßlich des 35. Kongresses für innere Medizin berücksichtigt werden.

Was zunächst die Einteilung des Symptomes „Blutdrucksteigerung" anbetrifft, so kommt Durig durch theoretische und experimentell-physiologische Erwägungen zu einem fast identischen Differenzierungsprinzip, wie wir auf Grund klinisch-neurologischer Beobachtungen und Überlegungen. Durig legt gleich uns das Hauptgewicht bei der Entstehung von Blutdrucksteigerungen auf Störungen der vasomotorischen Regulationen, er unterscheidet funktionelle und organische Hypertensionen, unter den funktionellen zentrogene und periphere, chemisch und rein nervös bedingte Formen. Volhard teilt die Hypertensionen nach klinischen Gesichtspunkten in „rote" und „blasse" ein; er meint, daß beim „roten Hochdruckler" (das sind die Fälle von „essentieller Hypertonie") die Drucksteigerung auf reflektorischem Wege, durch Splanchnicusreizung zustande komme, wobei als Ausgangspunkt des Reflexes vor allem die Nieren von Bedeutung seien. Dieser Mechanismus entspricht ungefähr unserer zentral-reflektorischen Blutdrucksteigerung im Climax sowie bei Aortensklerose und Mesaortitis luetica; gerade in diesen Fällen erscheint uns aber das Heranziehen der Niere für die Ursache des Hochdrucks doch etwas gezwungen zu sein. Außerdem umfaßt diese Gruppe nur einen verhältnismäßig kleinen Teil der Kranken mit „essentieller" Hypertonie. Bei Volhards „blassem Hochdruck", welcher die hypertonischen Nephritiden und die genuinen Schrumpfnieren umgreift, sollen chemische, peripher angreifende tonisierende Stoffe im Spiele sein. Diesen Formen dürften unsere „bulbäre Hypertonie", welche, wie oben (S. 380) erwähnt, im späteren Verlaufe zu Schrumpfniere führen kann, sowie die zentral-toxischen Überhöhungen des Blutdrucks bei Nephritis entsprechen. In der Anschauung, daß hier der Hochdruck auf chemischem Wege, durch pressorische Stoffe hervorgerufen ist, begegnen wir uns mit Volhard. Die von diesem Autor als alleiniger Beweis für den peripheren Angriffspunkt herangezogene allgemeine (auch die Netzhautgefäße umfassende) Gefäßverengerung spricht aber wie die übrigen bei solchen Fällen zu beobachtenden Erscheinungen entschieden für eine allerdings chemisch bedingte, jedoch zentrogene Drucksteigerung, wie früher des näheren auseinandergesetzt wurde

(vgl. S. 355). Von seiner früheren Auffassung, daß jeder Hochdruck renal bedingt sei, ist Volhard abgekommen, er steht aber noch immer auf dem etwas einseitigen Standpunkt, daß jede Hypertension mit der Niere in Zusammenhang steht, Ursache oder Folge einer Nierenerkrankung ist.

Kylin versucht vermittels seiner Befunde von Erhöhung des Capillardrucks bei hypertonischer Nephritis eine pathogenetische Abtrennung des nephritischen Hochdrucks von der „essentiellen Hypertonie“, welche er im Gegensatz zur nephritischen „Capillarhypertonie“ als „Arterienhypertonie“ bezeichnet. Dieser Forscher glaubt, daß die Erhöhung des Capillardrucks Ursache der nephritischen Hypertension sei, wobei Wegfall der treibenden Kraft im Capillarsystem und vermehrter Reibungswiderstand eine Rolle spielen sollen. Es ist aber an dieser Hypothese unverständlich, wie Erweiterung der Capillaren (und diese findet sich bei Nephritis capillarmikroskopisch nicht nur nach Kylin, sondern auch nach Weiß) Vermehrung der Reibungswiderstände bewirken soll. Ferner würde uns die Annahme einer treibenden Kraft in den Capillaren zu dem schon auf S. 303 kritisierten „peripheren Herzen“ führen, welches neuerdings wieder von Durig und W. R. Heß scharf abgelehnt wird. Die von Kylin nachgewiesene Erhöhung des Capillardrucks bei Nephritis scheint uns ein äußerst interessantes Symptom in der Klinik dieser Erkrankung zu bilden, sie steht aber mit der nephritischen Blutdrucksteigerung nur insofern in Beziehung, als sie die allgemeine Capillarschädigung und damit den Ausgangspunkt des tonisierenden Reflexes anzeigt (vgl. S. 397). Bei „Arterienhypertonie“ nimmt Kylin eine auf nervöser Grundlage beruhende erhöhte Vasolabilität an, wobei Störungen im vegetativen Nervensystem, wahrscheinlich Vagotonie, von Bedeutung sein sollen. Zur weiteren Abgrenzung des Krankheitsbildes „essentielle Hypertonie“ in mehrere Gruppen verwendet Kylin gleichwie Fahrenkamp den Grad der Labilität des Blutdrucks; in ähnlicher Weise gliedern C. Müller sowie Katsch und Pansdorf die Hypertensionen nach der Höhe des im Schlaf gemessenen Blutdrucks. Derartigen Einteilungsprinzipien kommt aber wohl keinerlei Bedeutung für die pathogenetische Differenzierung zu; denn es wurde früher gezeigt, daß starke Schwankungen des Blutdrucks bei genetisch völlig verschiedenen Formen von Hochdruck angetroffen werden können. Prognostisch dürfte aber die längere Beobachtung und kurvenmäßige Darstellung der Druckschwankungen von einer gewissen Bedeutung sein.

Die neueste Literatur über die bei der Entstehung von Blutdrucksteigerung in Betracht kommenden Faktoren ist keine allzugroße. Eine Reihe von Forschern beschäftigt sich mit den nervösen tonisierenden Momenten. So sieht A. Hoffmann gleich Durig und uns die Quelle jedes Hochdrucks in einer vasomotorischen Regulationsstörung. Dresel nimmt auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen an, daß vor allem die subcorticalen, in der Gegend des Corpus striatum gelegenen Gefäßzentren bei der Entstehung von Hypertension beteiligt sind, und stellt den Begriff „striäre Hypertonie“ auf. Es ist möglich, daß die subcorticalen Zentren bei manchen Fällen von zentralem Hochdruck eine Rolle spielen, doch dünkt uns auch heute noch eine Affektion der bulbären Vasomotorenzentren wahrscheinlicher (vgl. S. 338), so daß wir einstweilen an dem vor zwei Jahren geprägten Ausdruck „bulbäre Hypertonie“ festhalten möchten. Wir haben übrigens in letzter Zeit zusammen mit

E. Pollak[1]) bei einigen Patienten mit zentralem Hochdruck und intakter Niere histologisch die von Ceelen bei Schrumpfniere beschriebenen pathologischen Gefäß- und Kernveränderungen in der Medulla oblongata nachweisen können, ein Befund, welcher eine weitere Stütze für unsere Anschauung darstellt.

Unter den chemischen, pressorisch wirkenden Stoffen wird neuerdings von mancher Seite den Salzen, besonders dem Kochsalz, eine größere Bedeutung zugemessen. Falta, Depisch und Högler haben sogar den Satz aufgestellt, daß jede dauernde Blutdrucksteigerung Folge einer Insuffizienz der Niere für Chlornatrium sei, wobei das Maßgebende in der Retention der Kationen gelegen sei. Gegen diese im übrigen vereinzelt dastehende Auffassung spricht vor allem die Tatsache, daß bei Hypertonikern keinerlei Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Kochsalzgehalt des Blutes bestehen, wie erst kürzlich wieder Mosenthal und Short nachgewiesen haben.

Die Eiweißabbauprodukte werden neuestens als blutdrucksteigernde Faktoren von den meisten Autoren abgelehnt. So betonen Strouse und Kelman, Mosenthal und Short, daß Eiweißzufuhr oder Eiweißeinschränkung in der Nahrung bei hypertonischen Kranken ohne Einfluß auf den Blutdruck sei; auch Kylin spricht sich gegen eine Bedeutung der Rest-N-Substanzen als tonisierender Stoffe aus, während Frey ihnen noch eine gewisse Bedeutung für die nephritische Hypertension zubilligt. Volhard könnte diesen Faktoren höchstens für die Entstehung des Hochdrucks bei Harnstauung eine Rolle zuschreiben, doch sind gerade über die Pathogenese der bei Harnstauung (Prostatahypertrophie, Hydronephrose) zu beobachtenden Hypertensionen auch in der neuesten Literatur noch keineswegs einheitliche Anschauungen vorhanden. L. Braun weist in einer ausführlichen Arbeit mechanischen Momenten die führende Rolle zu, Oppenheimer nimmt dagegen einen von den Nierenarteriolen ausgehenden Reflex an. In Untersuchungen, welche wir in Gemeinschaft mit Haslinger an Kranken mit Prostatahypertrophie durchführen, finden wir gleich Düttmann auch bei hochgradiger Retention durchaus nicht immer einen erhöhten Blutdruck; wir können uns daher vorläufig der Ansicht nicht verschließen, daß in einem großen Teil der Fälle der Hochdruck eine von der Grunderkrankung völlig unabhängige Erscheinung darstellt.

Die Lehre von der Hyperadrenalinämie bei hypertonischen Patienten ist fast allgemein verlassen. Auch Volhard hat dieser Fahne abgeschworen, er meint jetzt, daß die von seinen Schülern Hülse und Strauß im Blute von Nephritikern angetroffenen Peptone für Adrenalin sensibilisierend wirken. Falta glaubt an der Hypothese von der Überfunktion der Nebennieren bei Hochdruck festhalten zu müssen, weil Högler mit der Katzendarmmethode nach Hoskins im Blute einiger Hypertoniker Adrenalinvermehrung fand. Diese Befunde fallen aber neben den weit größeren negativen Untersuchungsreihen von O. Heß und Hülse kaum ins Gewicht. Der kürzlich von Hetényi als Stütze der Nebennierentheorie neuerlich herangezogenen Hyperglykämie

[1]) Noch nicht veröffentlichte Untersuchungen.

bei Blutdrucksteigerung können wir in Übereinstimmung mit Hülse und Kerppola keinen Wert beimessen, um so weniger als Hetényi Blutzuckersteigerung nur bei akuter Glomerulonephritis fand, während Kylin diese Erscheinung nur bei essentieller Hypertonie antraf. Kylin verwendet seine Befunde für die von ihm bei essentieller Hypertonie angenommene Störung des vegetativen Systems, welche er auch aus der bei solchen Kranken beobachteten geringen Blutdrucks- und Blutzuckerreaktion nach Adrenalininjektion erschließt. Die schwache Adrenalinempfindlichkeit ist aber bei essentieller Hypertonie keineswegs regelmäßig anzutreffen, wie wir anderorts ausgeführt haben (vgl. S. 342). Hetényi und Sümegi fanden regelmäßig starke Adrenalinreaktion bei diesem Zustande, allerdings nach intravenöser Adrenalinapplikation, welcher sie eine größere Bedeutung zumessen. Die Einwände dieser Autoren gegen die subcutane Injektion sind zum Teil sicher berechtigt, doch scheint uns auch die Methodik der intravenösen Verabreichung (Wiederholung der Blutdruckmessungen alle 15 Sekunden!!) nicht völlig fehlerfrei, sondern vor allem starken subjektiven Einflüssen unterworfen zu sein. Es ist ferner auffällig, daß die genannten ungarischen Forscher die Störung des vegetativen Systems bei essentieller Hypertonie durch eine erhöhte, Kylin dagegen durch eine verminderte Adrenalinempfindlichkeit zu beweisen suchen. Geringgradige Hyperglykämie bei manchen Fällen von essentiellem Hochdruck sahen endlich Lorant und Adler; sie stellen auf Grund dieser Befunde und experimenteller Beobachtungsergebnisse den Hochdruck als Folge einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels hin. Die Hypothese dieser Autoren krankt aber wie die von Falta aufgestellte vor allem an der teleologischen Deutungsweise zur Erklärung der „kompensatorischen Drucksteigerung" (vgl. S. 294—295).

Was Störungen der übrigen Blutdrüsen als Quelle von Blutdrucksteigerung anlangt, so lenkt Mannaberg die Aufmerksamkeit neuestens auf die Schilddrüse, da er bei Fällen von essentieller Hypertonie regelmäßig eine Steigerung des Grundumsatzes findet. Diese interessante Erscheinung dürfte wohl nichts anderes darstellen als einen Hinweis auf den von uns auf S. 373 betonten Zusammenhang des genannten Zustandes mit innersekretorischen Korrelationsstörungen.

Noch ein Wort zur Frage der „Hochdruckstauung". Das Bestehen dieses Symptomenkomplexes wird neuerdings von mancher Seite überhaupt geleugnet (Volhard, Frehse). G. Lang und Loschkarewa behaupten dagegen, daß ein solcher Zustand außerordentlich häufig sei, bei der Mehrzahl der dekompensierten Herzen bestehe. Die letztgenannten Autoren dürften aber übersehen haben, daß Bettruhe oft ein Absinken des Blutdrucks zur Folge hat, gleichgültig ob es sich um Individuen mit normalen oder erhöhten Druckwerten handelt. Für diese Erscheinung ist aber nicht die Besserung der Herzkraft, sondern das Nachlassen der vasomotorischen Übererregbarkeit verantwortlich zu machen. Wir müssen daran festhalten, daß die eigentliche Hochdruckstauung ein äußerst seltener Zustand ist, welcher nur bei besonders disponierten Personen auftritt. Der chemische Charakter der Blutdrucksteigerung bei der Hochdruckstauung wird in den Arbeiten von Cobet sowie von Schneider und Trueswell neuerlich betont.

Zur Therapie des arteriellen Hochdrucks ist im letzten Jahre eine große Zahl von Beiträgen veröffentlicht worden (Allen und Sherill, Brüning, Frigyér, Kestner, F. Kisch, R. Klein, Klemperer und Strisower, Kühn, Lepehne, Maliwa, Peemöller, Quadri, Rusznyak, J. Schütz, Singer, Strasser, O. Strauß, Ullmann u. a.). Auf diese Arbeiten kann aus Platzmangel derzeit nicht eingegangen werden, sie bringen übrigens im allgemeinen keine wesentlich neuen Gesichtspunkte zur Beurteilung der Pathogenese von Blutdrucksteigerungen

Nachtrag zur Literatur.

Allen and Sherill: Journ. of metabolic research Vol. 3, p. 429. 1922.
Braun, L.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141. 1923.
Brüning: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 17.
Cobet: Biochem. Zeitschr. Bd. 137. 1923; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 143, S. 253. 1923.
Dresel: 100. Versamml. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1922; Med. Klinik 1923. Nr. 43.
Durig: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Referat.
Düttmann: Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 128, S. 79. 1923.
Fahr: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 239, S. 41. 1922.
Fahrenkamp: Med. Klinik 1921. Nr. 26; 1923. Nr. 18; 1924. Nr. 6.
Falta, Depisch und Högler: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 6, S. 37. 1923.
Frehse: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 19.
Frey, W.: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Diskussion.
Frigyér: Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 17.
Hess, L.: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 9, S. 72. 1923.
Heß, W. R.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 23. 1923.
Hetényi: Med. Klinik 1923. Nr. 26.
— und Sümegi: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 5.
Hoffmann, A.: Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. XIII. 1922.
Högler: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 6, S. 343. 1923.
Houghton: Med. record 1922. Nr. 11.
Hülse: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 240 u. 260. 1922.
— und Strauß: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Diskussion.
Kahler, H.: Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 14/15.
Katsch und Pansdorf: Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 50.
Kerppola: Acta med. scandinav. Bd. 57, S. 515. 1923.
Kestner: Zeitschr. f. Biol. Bd. 77, S. 245. 1923.
Kisch, F.: Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 8.
Klemperer und Strisower: Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 38.
Kühn: Therapie d. Gegenw. 1923. Nr. 4.
Kylin: Hypertoniekrankheiten. Stockholm 1923. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 45.
Lang, G.: Ann. d. Inst. f. ärztl. Fortbild. 1922. Nr. 1.
Lepehne: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Diskussion.
Lorant und Adler: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 7, S. 306. 1923.
Loschkarewa: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 143, S. 364. 1924.
Maliwa: Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 28.
Mannaberg: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 6, S. 147. 1923; Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 4.
Mosenthal and Short: Americ. journ. of the med. sciences 1923. Nr. 4.
Müller, C.: Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 6; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 547. 1923.
Müller, Friedr.: Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 1.
Munk: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 22, S. 1. 1922.

Oppenheimer: Ref. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 1398.
Peemöller: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 21.
Pfalz: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 49.
Quadri: Ann. di clin. med. Tom. 12, p. 289. 1922.
Rusznyak: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 35 und 1924. Nr. 7.
Schneider and Trueswell: Americ. journ. of physiol. Vol. 63, p. 185. 1922.
Schwab: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 242. 1923.
Schütz, J.: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Diskussion.
Singer: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Diskussion.
Straßer: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Diskussion
Strauß, O.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 28, H. 5.
Strousse and Kelman: Journ. of biol. chem. Vol. 54, p. 717, 1922.
Ullmann: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Diskussion.
Volhard: 35. Kongr. f. inn. Med. 1923. Referat.
Zuelzer: Therapie d. Gegenw. 1922. S. 254.

IV. Über die schleichende Herzentzündung (Endocarditis lenta).

Von

Rudolf Stahl-Rostock.

Mit 3 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

I. Zusammenfassende Werke.

1. Friedreich, N.: Die Krankheiten des Herzens. Aus Virchows Handb. d. Pathol. u. Therap. 5. 2. S. 153. 1861.
2. Gerhard, D.: Die Endokarditis. Wien u. Leipzig: Hölder 1914.
3. Jochmann, Georg: Septische Erkrankungen in Mohr-Staehelin, Handb. inn. Krankh. Bd. 1, S. 578. 1911.
4. v. Jürgensen: „Sepsis“ in der deutschen Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts. Bd. 2. S. 593—634. 1903.
5. Königer: Histologische Untersuchungen über Endokarditis. Arb. a. d. pathol. Inst. zu Leipzig. H. 2. Leipzig. Hirzel 1903.
6. Külbs: Erkrankungen der Zirkulationsorgane. Mohr-Staehelins Handb. inn. Krankh. Bd. 2, S. 1011. 1911.
7. Laache, S.: Beobachtungen über Endokarditis. Kristiania 1921.
8. Lenhartz: Die septischen Erkrankungen in Nothnagels Spez. Pathol. u. Therap. Bd. 3., 2. Teil. Wien 1904.
9. Leschke: Die septischen Erkrankungen in Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie u. Therap. inn. Krankh. 1921.
10. Romberg: Krankheiten des Herzens. 1921.
11. Rosenstein: Krankheiten des Herzens aus H. v. Ziemssen, Handb. der Krankheiten des Zirkulationsapparates. Bd. 6 des Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. Leipzig 1876.

II. Einleitung und Historisches.

1. Bartel, J.: Zur Ätiologie und Histologie der Endokarditis. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 14, S. 1004. 1901.
2. Bennecke: Behandlung schwerster Sepsis mit intravenöser Infusion größerer Mengen menschlichen Normalserums nach vorausgegangenem Aderlaß (Med. Klin. Jena). Münch. med. Wochenschr. Jg. 60, Nr. 35, S. 1926—1929. 1913.
3. Bouillaud: Traité clinique des maladies du coeur. Paris 1835.
4. Corvisart: Essai sur les maladies du coeur. Paris 1811. 2. Edit.
5. Dessy: Beiträge zur Ätiologie der Endokarditis. Sperimentale. Bd. 4. 1894.
6. Ebert, C. J.: Über diphtheritische Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 57, S. 228. 1873.
7. — Mykotische Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 65, S. 352. 1875.
8. — Mykotische Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 72, S. 103. 1878.
9. Fraenkel, E., und A. Saenger: Untersuchungen über die Ätiologie der Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 108, S. 286. 1887.
10. Harbitz: Über Endokarditis und ihre pathologische Anatomie und Ätiologie. Norsk. magaz. f. laegevidenskaben. Suppl. 1897. Ref. in Baumgartens Jahresber. 1898.
11. Heiberg, Hjalmar: Die puerperalen und pyämischen Prozesse. Leipzig 1873.
12. Heubner: Über langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprungs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64. 1899.
13. Klebs: Beitrag zur Kenntnis der pathogenen Schizomyceten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 4, S. 409. 1875.
14. — Weitere Beiträge zur Entstehungsgeschichte der Endokarditis. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 9, S. 52. 1878.
15. — Die allgemeine Pathologie. 1. Teil. Jena 1887.
16. Köster, K.: Die embolische Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 72, S. 257. 1878.
17. Kreysig, F. L.: Die Krankheiten des Herzens. Berlin 1815.
18. Laennec: Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur, Paris 1819. 2. édit. Paris 1826. Tom. 2, p. 598ff.
19. Leube: Spezielle Diagnostik der inneren Krankheiten. 3. Aufl. 1891. S. 13 und S. 32.
20. Litten: Über septische Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, S. 378 u. 558. 1881.
21. — Über die maligne (nichtseptische) Form der Endocarditis rheumatica. Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 28 u. 29.
22. — Die Endokarditis und ihre Beziehungen zu anderen Krankheiten Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1900.
23. — Über die Endokarditis. Dtsch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 21 u. 22.
24. Münzer, E.: Über langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprungs. Prag. med. Wochenschr. 1900. Nr. 25.
25. — Zur Klinik der Endocarditis chronica septica. Kongr. f. inn. Med. 1920.
26. — Zentralbl. f. inn. Med. 1920. S. 282.
27. Orth, J.: Über die Ätiologie der experimentellen mykotischen Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 103, S. 333.
28. Philipowicz: Über das Auftreten pathogener Mikroorganismen im Harne. Wien. med. Blätter. 4. Juni 1885.
29. v. Recklinghausen: Berliner Naturforscherversammlung 1886.
30. Reye, Edgar: Zur Ätiologie der Endocarditis lenta. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 51 u. 52, S. 2403 u. 2437ff.
31. — Zur Frage der Endocarditis verrucosa. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 14, S. 427.
32. Ribbert: Über experimentelle Myo- und Endokarditis. Fortschr. d. Med. Bd. 4, Nr. 1, S. 1. 1886.
33. Rokitansky: Handb. d. spez. pathol. Anat. Bd. 1, S. 425ff. 1844.

34. Schottmüller: Die Artunterscheidung der für Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 20 u. 21 und Nr. 51, S. 2276.
35. — Die Diagnose des Puerperalfiebers auf Grund der bakteriellen Scheidenuntersuchung. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 434.
36. — Endocarditis lenta. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 12 u. 13.
37. — Wesen und Behandlung der Sepsis. Verhandl. d. 31. Kongr. f. inn. Med. 1914. S. 257—280.
38. Schürer: Über septische Rheumatoide. Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 2440.
39. Virchow, Rudolf: Reizung und Reizbarkeit. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 14, H. 1, S. 1.
40. — Gesammelte Abhandl. 1856, S. 508ff.
41. — Über die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparate, insbesondere über Endocarditis puerperalis. Beitr. zur Geburtshilfe u. Gynäkol. Bd. 1, S. 323—362. 1872.
42. Weichselbaum, A.: Zur Ätiologie der akuten Endokarditis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 2, Nr. 8, S. 209.
43. — Beiträge zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Endokarditis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1889. 4.
44. Winge, E.: Mycosis endocardii. Nordisk med. arkiv. Bd. 2, Nr. 14.
45. Wyssokowitsch, W.: Beiträge zur Lehre von der Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 103, S. 301. 1886.
46. Ziegler: Über den Bau und die Entstehung endokarditischer Efflorescenzen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. in Wiesbaden 1888. S. 339.

III. Pathologische Anatomie, Statistik, Pathogenese, Klinik, Diagnose, Therapie.

47. Achard und Rouillard: Deux cas d'endocardite maligne à forme lente. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 36, Nr. 23, p. 910—915. 1920.
48. — et Foix: De l'endocardite maligne à forme anémique. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. Jg. 7, Nr. 5, p. 289—304. 1914.
49. Adlmühler: Über die Ätiologie des erworbenen Herzklappenfehlers. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132, S. 279.
50. Amsler, Cäsar: Zur Frage der ohne Funktionsstörungen im Sinne eines Herzfehlers verlaufenden chronischen rezidivierenden Endokarditis der Mitralis und Aortenklappen. Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1912. S. 401.
51. Andreen-Svedberg, Andrea: Einige Untersuchungen über den Blutzuckergehalt bei Herzkrankheiten. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1921. S. 177.
52. Archangelski: Über die Wirkung anorganischer und organischer Arsenverbindungen auf das isolierte Herz. Russki Wratsch Bd. 11, S. 406. 1912.
53. Arnett: Splenic and hepatic enlargement in endocarditis: A study of two hundred and eighty-six autopsy findings. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 163, Nr. 4, p. 590—594. 1922.
54. Arx, Werner v.: Klappenaneurysmen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 15, S. 205. 1914.
55. Attinger: Digitalistherapie bei Aorteninsuffizienz. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. S. 725—726.
56. Becher: Über Kriegsendokarditis. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 267—268.
57. Bolaffi: Endokarditis nach Erysipel. Aldo Ascessi polipoidi della valvola trienspide consecutivi ad endocardite del ventricolo destro. Arch. per scienze med. Vol. 36. p. 101—113. 1912.
58. Babonneix, L. et Baron: Endocardite végétante de l'orifice aortique avec abcès du Myocarde, simulant un abcès du foie. Gaz. des hôp. civ. et milit. Tom. 85, p. 43—45. 1912.
59. Baehr, George: Glomerular lesions of subacute bacterial endocarditis. Journ. of exp. med. Vol. 15, p. 330—347. 1912.
60. — Glomerular lesions of subacute bacterial endocarditis. Transact. of the assoc. of Americ. physicians. Vol. 27, p. 177—180. 1912.

61. Baehr, George: The significance of the emboli glomerular lesions of subacute streptococcus endocarditis. Arch. of internal. med. Vol. 27, Nr. 2, p. 262–264. 1921.
62. Baehr and Lande: Glomerulonephritis as a complication of subacute streptococcus endocarditis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 75, Nr. 12, p. 789–790. 1920.
63. Barringer jr., Theodore: The etiologie of heart failure. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76, Nr. 1143–1145. 1921.
64. Bauch, B.: Endocarditis recurrens und Gravidität. Zeitschr. f. Geburtsh u. Gynäkologie. Bd. 37. 1919.
65. Beitzke: Zur Einteilung der Endocarditiden. Berl. klin. Wochenschr. 1920. S. 1233.
66. Benda, C.: Verein f. inn. Med. Berlin 1898, 31. Jan.
67. Bingold: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 140. 1921. (Ikterus bei Sepsis.)
68. — Med. Klinik. Bd. 28. 1921. (Intravitaler Nachweis von Krankheitserregern.)
69. Bittorf: Endothelien im strömenden Blute. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 64. 1920. Verhandl. d dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1920.
70. Botzian, Rudolf: Beitrag zum Bilirubingehalt des menschlichen Serums bei Gesunden und Kranken. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chirurg. Bd. 32, S. 549. 1920.
71. Brugsch: Erkrankungen der Kriegsteilnehmer. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. S. 57.
72. Brunsweiler: Sepsis lenta. (Verursacht durch einen Streptokokkus mit einigen nicht beschriebenen Eigentümlichkeiten in morphologischer und biologischer Hinsicht.) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, H. 1/2.
73. Byczkowski, Leo: Über drei Fälle von Endocarditis lenta. Diss. Greifswald. 1912.
74. Camac: Dental sepsis its rebation of the system. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 147, Nr. 2, p. 186–202. 1914.
75. Capps, Joseph: The arsenical treatment of chronic infections endocarditis. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 165, Nr. 1, p. 40–47. 1923.
76. Caussade: A propos d'un cas d'endocardite maligne à form prolongée. Rev. méd. de l'est. Tom. 49, Nr. 5, p. 151–159. 1921.
77. Cattle: Cardiac affections and the war. Clin. journ. Vol. 49, Nr. 3, p. 33–40. 1920.
78. Coombs: Streptococcal infections of the heart. Quart. journ. of med. Vol. 15, Nr. 58, p. 114–130. 1922.
79. — Miller, Kettle: The histology of experimental rheumatism. Lancet Vol. 183, p. 1209–1213. 1912.
80. Costa, S.: Sur un diplocoque gram négatif isolé d'un nodule nécrobiotique au cours d'un rheumatisme articulaire aigu. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 83, Nr. 21, p. 931–933. 1920.
81. — et L. Boye: Sur un micocoque isolé du sang au cours d'un deuxième cas d'endocardite infectional à forme prolongée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, Nr. 7, p. 493–494. 1923.
82. Cotton, Thomas: Observations on subacute infective endocarditis. Brit. med. journ. Nr. 3127, p. 851–854. 1920.
83. Chiari: Akute Pneumokokkenendokarditis nach Schußverletzung. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. S. 1295.
84. Christensen, Sören: Studies on pneumococcus types. Kopenhagen: Arnold Busk. 1923. S. 167.
85. Claude, Henry et P. Duvy: Les accidents nerveux de l'endocardite maligne prolongée. Rev. de méd. Jg. 39. Nr. 8/9, S. 449–469. 1921.
86. Curschmann, Hans: Über Endocarditis chronica (lenta). Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 12, S. 419.
87. Czyklarz, Ernst: Trommelschlägelfinger und Aorteninsuffiziens. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 26, S. 466. 1923.
88. Daniélopolu et Enesco: Souffle diatolique mitral par endocardite végétante greffée sur une lésion mitrale complète. Arch. des malad. du coeur des vaisseaux et du sang. Jg. 14, Nr. 8, S. 337–345. 1921.

89. Daniels, L., Polak und C. Elders (s'Gravenhage): Endocarditis lenta. Nederlandsch Tijdschr. v. geneesk. 4. Nov. 1916. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. S. 55.
90. Davis, David: Bacteriology and pathology of the tonsils with especial reference to chronic. articular renal and cardiac. lesions. Journ. of infect. dis. Vol. 10, p. 148—161. 1912.
91. Diaz Jiménez, Carlos: Ein Fall von kompensierter Tricuspidalstenose und rezidivierender Endokarditis. Arch. de cardiol. y hematol. Vol. 2, Nr. 1, p. 20—25. 1921.
92. Devic et Dechaume: Syndrome azotémique dans l'endocardite infectieuse. Journ. de méd. de Lyon. Jg. 3, Nr. 55, S. 251—256. 1922.
93. Detweiler und Robinson: (Experimentell.) Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 281.
94. Deus, P.: Sepsis lenta. Schweiz. Korrespbl. 1916. S. 44. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1461.
95. Dible, James Henry: Streptococcal ulcerative endocarditis of the aortic valves occurring in an infant aged six months. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 23, Nr. 2, p. 196—198. 1920.
96. Dietrich: Die chronische Tonsillitis und ihre Behandlung (pathol.-anatom.). Kongreßbericht. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 4, H. 4, S. 429. 1923.
97. Dreyfuß, Morris: Zur Histopathologie der Endokarditis. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 27, S. 527. 1922.
98. Durand: Endocardite maligne ad evoluzione lenta. Brevi note cliniche e batteriologische. Giorn. di clin. med., Parma. Jg. 2. H. 16, S. 603—606. 1921.
99. Ebright (San Franzisco): Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. S. 928.
100. Elias: Flintsches Geräusch. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 271. 1921.
101. Emerson, Haven: The prevention of heart disease a new practical problem. Boston med. a. surg. journ. Vol. 184, Nr. 23, p. 587—607. 1921.
102. Emrys and Robert: The use of normal horse serum inoculation in the treatment of sepses. Journ. of the roy. med. corps. Vol. 34, Nr. 4, p. 321—334. 1920.
103. Eppinger, Th.: Pathogenese der Aneurysmen. Arch. f. klin. Chirurg. 1887.
104. — Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 35, Suppl. 1887.
105. Eufinger, Heinrich: Neue therapeutische Gesichtspunkte in der Behandlung septischer Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 4, S. 112.
106. — Endokarditis und Schwangerschaft. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 57, S. 26. 1922.
107. Fahr, Th.: Beitrag zur Frage der Herz- und Gelenkveränderung bei Gelenkrheumatismus und Scharlach. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 232, S. 134 bis 159. 1921.
108. — Aneurysmen. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 671.
109. Fein, Johann: Die Anginose. Urban und Schwarzenberg. 1921.
110. Fette: Zur Vaccinebehandlung der infektiösen Endokarditis. Med. Klinik. 1909. Nr. 6.
111. Fiessinger, Noell und Rondowska: Endocardite ulcéro-végétante a pneumocoque de l'orifice aortique et de l'undefendet space, lésions du faisseau de His mort rapide. Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang. Tom. 5, p. 97—105. 1912.
112. Finley and Thea: A case of meningococcus endocarditis and septicemia with late appearance of meningeal symptoms. Transact. of the assoc. of Americ. physicians. Vol. 27, p. 381—389. 1912.
113. Fox, Herbert: Ein Beitrag zum Studium der experimentelleu Endokarditis. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 529—533. 1913.
114. Frank: Hämorrhagische Diathesen (Endotheliosis haemorrhagica). Ergebn. d. ges. Med. Bd. 3.
115. Fraenkel, F.: Über Myocarditis rheumatica. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 52, S. 597—611. 1912.
116. — Über menschenpathogene Streptokokken. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 12 u. 39.
117. — Kollargolembolie. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1461.

118. Finkelstein: Statistische Untersuchungen über Endokarditis und Herzklappenfehler. Med. Klinik. Bd. 22, S. 759. 1923.
119. Frissel, Levis: Report of a case of acute endocarditis with rupture of all the chordae tendineae of the anterior curtain of the mitral valve. Med. record. Vol. 81, p. 743—750. 1921.
120. Fry: The use of immunized blood donors in the treatment of pyogenic infections by whole blood transfusion. Brit. med. journ. Nr. 3087, p. 290—292. 1920.
121. Funke und Salus siehe bei Münzer.
122. Gallavardin: Syndrome angineux dans les cardiopathies valvulaires endocardiques aortiques et mitrales. Presse méd. Jg. 30, Nr. 8, S. 77—79. 1922.
123. Gali, Geza: Adatok a septicus endocarditis aetiologia jahoz es lefolyasahoz. Budapesti Orvosi Ujsag. Bd. 10, S. 421—425. 1912.
124. Geßler: Über Endocarditis lenta. Med. Klinik 1921. S. 1476.
125. Ghon: Haemorrhag. recurr. endocarditis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1276.
126. Glas, E.: Mandeloperation bei Sepsis. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 36, Nr. 83, S. 894 bis 903. 1920.
127. Goerke: Tonsillen und Allgemeinerkrankungen. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 5.
128. Gürich, Kongr. f. inn. Med. 1905.
129. Guth, Ernst: Lungentuberkulose und vegetatives Nervensystem. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 53, 54, 55. 1922 u. 1923.
130. Hammer, Kurt: Ein Beitrag zur spontanen Herzruptur infolge Sepsis. Zentralbl. f. Herz- und Gefäßkrankh. 1922. Nr. 3.
131. Hamburger: Diss. München 1910.
132. Hannemann, E.: Klappenefflorescenzen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 276. Beiheft Juni. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 946.
133. Hassenkamp: Über Endocarditis lenta. Dtsch. med Wochenschr. 1922. Nr. 49.
134. Hatiegan: Adatok az eosinophilia klinikai jelentőségéhez. Gyogyaszat Bd. 52, S. 646—648. 1912.
135. Hach, Kurt: Serologische Untersuchungen bei Erkrankungen des Herzens. St. Petersburger med. Wochenschr. Jg. 38, Nr. 21, S. 280—283. 1913.
136. Heinrich, Max: Zur Prognose der Herzklappenfehler. Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 723.
137. Heimann: Serumbehandlung. Med. Klinik. 1912. S. 1375.
138. Hemstedt, Henry: Recovery from infective endocarditis (streptococcal) with comments by T. J. Horder. Lancet Vol. 184, p. 10—14. 1913.
139. Heß, Fr. Otto: Zur Herkunft der im strömenden Blute bei Endocarditis lenta vorkommenden Endothelien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 330.
140. Hertel, Pia-Maria: Das Verhalten des Endokards bei parietaler Endokarditis und bei allgemeiner Blutdrucksteigerungen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24, S. 1. 1920.
141. Herz, Max: Über den Einfluß des Geschlechtes auf die Entstehung und Gestaltung von Herzkrankheiten. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 25, S. 263—264. 1912.
142. Heubner: Über langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprungs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64, S. 33.
143. Hicks, Braxton: An unusual organism (Micrococcus zymogenes) in a case of malignant endocarditis. Proc. of the roy. soc. of med. 5. Pathol. soc. p. 126—130. 1912.
144. Hintze und Kühne: Streptokokkenumwandlung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I. Org. Bd. 88, S. 352, 362. 1922.
145. Hoffmann, Aug.: Diättherapie bei Herzkrankheiten. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechsel-Krankh. Bd. 8, 3. H. 1912.
146. — Frederik: Recent statistics of heart disease, with special reference to its increasing incidenz. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 74, Nr. 20, p. 1364—1371. 1920.
147. Hoffmanns, Peter: Zur Lehre von der Endokarditis. Diss. Kiel 1913.
148. Homuth, Otto: Serodiagnose der Staphylokokkenerkrankung. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 80, S. 191. 1912.

149. Howell, Katharine: A study of two distinct strains of streptococcus isolated from the same heart valve lesion. Journ. of infect. dis. Vol. 30, Nr. 3, p. 299—307. 1922.
150. Jacic: Die Chlorose in Kraus-Brugsch spez. Pathol. u. Therap. Bd. 8, S. 812. (Differentialdiagnose.)
151. Jervell, Otto: Leptothrix im Blute bei Endocarditis maligna. Norsk. magaz. f. laegevidenskaben. Jg. 83, Nr. 1, S. 36—46. 1922 (norwegisch).
152. Jochmann: Über Endocarditis sept. Berl. klin. Wochenschr. 1922. S. 436—439.
153. Johannson, Ruth: Zur Frage der Behandlung chronischer Endokarditis mit Neosalvarsan. Svenska läkartidningen. Jg. 17, Nr. 52, S. 1097—1102. 1920 (schwed.).
154. Jungmann: Zur Pathogenese der Herzinsuffizienz bei Klappenfehlerkranken. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1921. S. 513—517.
155. — Zur Klinik und Pathogenese der Streptokokkenendokarditis. Dtsch. med. Wochenschrift 1921. 18.
156. Kämmerer und Wegner: Zur Ätiologie der Endocarditis lenta (Micrococcus flavus als Erreger). Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 11.
157. Kastner: Endocarditis lenta. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126, H. 5/6 u. Inaug.-Diss. Dresden-Leipzig 1917.
158. Klewitz: Kollargol. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 44. S. 159.
159. — und Kirchheim: Glucosewirkung 30% Traubenzuckerlösung. Klin. Wochenschrift 1922. S. 1397.
160. Koch, Konrad: Die pathogene Bedeutung der dentalen Infektionsherde. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1923. Nr. 9, S. 261.
161. Koch, R.: Arsenbehandlung septischer Zustände. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 537—539.
162. Kraus: Endothelien im Blute. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1921.
163. Kruif, Paul: Dissociation of microbic species. II. Mutation in purline strains of the bacillus of rabbit septicemia. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 19, Nr. 1, p. 31—37. 1921.
164. — Dissociation of microbic species III. Differentiation of microbic. D. and G. by acidaglutination. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 19, Nr. 1, p. 37—38. 1921.
165. — Mutation of the Bacillus of rabbit septicemia. Journ. of exp. med. Vol. 35, Nr. 4, S. 561—574. 1922.
166. Krogius, Ali (Helsingfors): Endokarditis bei Gelenkrheumatismus (primär oder sekundär?). Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 11, S. 325.
167. Kuczynski und Wolff: Streptokokkenstudien. Zur Analyse chron.-sept. Zustände (Sepsis lenta). Berl. klin. Wochenschr. 1921. S. 794—800.
168. — — Beiträge zur Pathologie der experimentellen Streptokokkeninfektion der Maus. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1921. S. 47.
169. Kümmel: Die chronische Tonsillitis und ihre Behandlung (klinisch). Kongreßber. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 4, H. 4. S. 446. 1923.
170. Lubarsch: Berl. pathol. Ges. Dezember 1920.
171. Lamb, Albert R. and Wade Paton: A case of vegetative endocarditis caused by a hitherto undescribed spirillum (spirillum surati N. S.) Arch. of internal med. Vol. 12, Nr. 3, S. 259—272. 1913.
172. Lämpe: Über Endocarditis lenta. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 165—173.
173. Lamezan, Kurt: Über Endocarditis lenta. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Jg. 13, Nr. 19, S. 287—293. 1921.
174. Lehndorf und Leiner, Erythema annulare bei Endokarditis der Kinder. Zeitschr. f. Kind. Bd. 32, H. 1/2, S. 46, 53. 1922.
175. Lenhartz: Über die septische Endokarditis. Münch. med. Wochenschr. Bd. 28 u. 29, S. 1123 u. 1178. 1901.
176. Lesné et Gérard: Streptococcémie pyohémie et endocardite végétante à streptocoques dans l'érysipèle de la face. Presse méd. Tom. 20, p. 757—758. 1912.
176a. Lenoble et Quelmé: Endocardite infectieuse pariétale du ventricule gauche oblitérant la plus grande partie de sa cavité. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. Tom. 5, p. 314—317. 1912.

177. Leschke in Kraus-Brugsch: Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. Bd. 2, S. 1091.
178. — Berlin. klin. Wochenschr. 1920. S. 79—81.
179. Lichtwitz siehe bei Nonnenbruch.
180. Lingelsheim: Kolle-Wassermann, Handb. d. path. Mikroorganismen Bd. 3. 1903.
181. Lindboom, Oskar: Beiträge zur Kenntnis der embol. Aneurysmen als Kompl. der akuten Endokarditiden. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27, H. 5, S. 912—933. 1914.
182. Libmann, E.: A study of the endocardial lesions of subacute bacterial endocarditis with particular referenz to healing or healed lesions with clinical notes. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 144, p. 313—327. 1912.
183. Liles, Otto: Embolie. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 138.
184. Libman, E.: The clinical features of cases of subacute bacterial endocarditis that have spontaneously become bacteria-free. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 146, Nr. 5, p. 625—645. 1913 und ebenda Vol. 144, p. 313—327. 1912.
185. Lippmann, Rich. v.: Über den Ikterus bei Herzkranken. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1921. S. 484.
186. Lissauer, Max: Zur Frage der experimentellen Endokarditis. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 23, S. 243—248. 1912.
186a. Lereboullet et Mouzon: Forme méningitique de l'endocardite maligne à évolution lente. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 36. Nr. 23, S. 894—903. 1920.
187. Litten: Verhandl. a. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1900.
188. — Über Endokarditis. Dtsch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 21 u. 22.
189. — Über die maligne (nicht septische) Form der Endocarditis rheumatica. Berlin. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 28 u. 29.
190. Loening: Zur Kenntnis chronischer durch den Streptococcus viridans verursachte Sepsisfälle. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1088.
191. Löhlein, M.: Über hämorrhagische Nierenaffektionen bei chronischer ulceröser Endokarditis. Med. Klinik 1910. S. 375.
192. Loos, O.: „Oral-Sepsis" und deutsche Zahnheilkunde. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 29, S. 1464.
193. Lorey: Über Endocarditis lenta. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 18, S. 971.
194. Lossen: Über Endocarditis septica lenta. Med. Klinik 1913. Nr. 10,
195. Loubet und Riser: Contribution à l'étude des septicémies pneumococcique prolongeés. Presse med. Jg. 30, Nr. 29, S. 314—15. 1922.
196. Lutembacher, R.: Insuffisance tricuspidienne par endocardite pneumococcique, Diagnostic des insuffisance trienspidiennes. Paris med. Jg. 11, Nr. 30, S. 85—86. 1921.
197. Makenzie, James: A lecture on the soldier's heart and war neurosis: a study in symptomatology. Brit. med. journ. Nr. 3093, p. 491—494 und Nr. 3094, p. 530—534. 1920.
198. Major, Ralf: Klinische und bakteriologische Studien über Endocarditis lenta. Clinical and bacteriological studies on endocarditis lenta. Bull. of Johns Hopkins. hosp. Vol. 23, p. 326—332. 1912.
199. Maixner: Endocarditis maligna ulcerosa. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, S. 143—186.
200. Marck, H. und L. Olesker: (Trypaflavin.) Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 17.
201. McMeans: Experimental chron. suppurative arthritis. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 160, Nr. 3, p. 417—423. 1920.
202. Marklen, Prosper Reflexions sur l'instabilité cardiaque pendant la guerre. Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang. Jg. 13, Nr. 1, S. 27—36. 1920.
203. Meyer und Joseph: Streptokokkeninfektion und Antistreptokokkenserum. Med. Klinik 1923. S. 103—108.
204. Morawitz, P.: Klinische Beobachtungen bei Endocarditis lenta. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 1421—1481.
205. — und Denecke: Ein neues Verfahren zur Prüfung der Gefäßfunktionen. Münch. med. Wochenschr. vom 3. 6. 1921. Nr. 22.

206. Mohr und Böhm: Doppelseitiger Verschluß der Art. central retinae. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 66, S. 822—828. 1921.
207. Morgenroth: Sitzung Berliner Med. Ges. 12. 11. 1919. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. S. 1172.
208. Münzer, Egmont: Zur Klinik der Endocarditis chronica septica (lenta). Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1920. S. 241.
209. — Zentralbl. f. inn. Med. 1920. Nr. 16.
210. — Zeitschr. f. Heilk. Bd. 21. 1900.
211. Müller, E. F.: Die Bedeutung des Streptococcus viridans für die Ätiologie der Endocarditis lenta. Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 530—536.
212. Murray, Leonard: Subacute bacterial endocarditis. Ann. of clin. med. Vol. 1, Nr. 1, p. 18—24. 1922.
213. Nakamura: Verhalten hämolytischer Streptokokken im Mäusekörper. Zentralbl. Bakteriol. Bd. 89, S. 229.
214. Nobécourt, P.: Les endocardites aigues de l'enfance. Journ. de méd. de Paris. Tom. 33, p. 259—262. 1913.
215. — et Toni: Les localisations aortique de l'endocarditis rheumatismale des enfants. Presse méd. Tom. 29, p. 733. 1921.
216. Nonnenbruch: Beobachtungen über chronische Nierenkrankheiten bei Endocarditis lenta. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2225.
217. Ohm, Reinhardt: Ein Fall von Endocarditis ulcerosa maligna. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88, S. 9. 1919.
218. Oeller, H.: Über die nosologische Stellung der Krankheitsformen des Typhus im Rahmen der septischen Erkrankungen. Allergie und Entzündung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, H. 5/6, S. 341.
219. Orth: Viridans-Endokarditis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1053.
220. Paeßler, H.: Beitrag zur Sepsisfrage. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1914. S. 281—288.
221. — Therap. Monatsh. 1913.
222. Philipp: Virulenzbestimmung von Blutkeimen. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 493.
223. Pieper, Ernst: Streptokokken- und Pneumokokken. Eine Übersicht über die neuere Literatur. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. u. ihre Grenzgeb. Bd. III, H. 8, S. 433, H. 9, S. 513.
224. Pol: Pathologenkongreß 1923.
225. Pollitzer, Hans Haumeder, Schablin: Über Icterus haemolyt. acquisit. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 375. 1921.
226. Poynton, J. und Alexander Paine: A research upon sombined mitral and aortic disease of rheumatic origin. A contribution to the study of rheumatic malignant endocarditis. Quart. journ. of med. Vol. 5, p. 463, 94. 1912.
227. Ponfick: Aneurysmen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 58. 1873.
228. Reinhold, H.: Referat über Endocarditis lenta. Ärzte-Ver. Hannover. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 22, S. 736.
229. Reiter: Referat über Vaccinebehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
230. Rehfisch: Relative Aorteninsuffiziens. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. S. 389.
231. Rethi, L.: Mandeloperation bei Sepsis. Erwiderung auf den vorstehenden Artikel von Prof. Glas. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 34, Nr. 7, S. 74. 1921.
232. Reye: Teil II, Nr. 30.
233. Ribbert: Klappenaneurysmen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 287.
234. Rolly: Der akute Gelenkrheumatismus. Berlin: Julius Springer 1920.
235. — Entzündung und Sepsis. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 5.
236. Rosenbach, Toomar: Bemerkungen zur Lehre von der Endokarditis. Dtsch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 32/33.
237. Rosenow, J. C.: Experimental infektion endocarditis. Journ. of infect. dis. Vol. 11, p. 210—224. 1912.
238. Rosenstein, Paul: Neuere Erfahrungen über die Wirkung des Argatoxyls bei septischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 40, Nr. 16, S. 804—806 u. Nr. 17, S. 847—851. 1914.

239. Rosenstein, Paul: Handbuch der Krankheiten der Zirkulationsapparate aus Ziemßen; Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. Leipzig 1876.
240. Sawitz, W.: Endokarditis und Meningitis durch Streptoc. viridans. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 288—289.
241. Salus, G.: Streptococcus viridans bei Endocarditis lenta (benigna). Med. Klinik 1920. S. 1107—1108.
242. Saltykow, S.: Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Endokarditis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 209, S. 126—136. 1912.
243. Schmertmann: Beiträge zur Klinik der Endocarditis lenta. Münch. med. Wochenschrift 1923. S. 162.
244. Schilling, Victor: Über hochgradige Monocytosen mit Makrophagen bei Endocarditis ulcerosa und über die Herkunft der großen Mononucleären. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88, S. 372. 1919.
245. Schlemmer: Die chronische Tonsillitis und ihre Behandlung. Anatom.-physiol. Vorbemerkungen. Kongreßbericht. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 4, H. 4, S. 405.
246. Schippers und Cornelia de Lange: Viridans-Endokarditis im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 95, 3. Folge, Bd. 45, S. 332, 192.
247. Schnitzer und Munter: Streptokokkenarten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 93, S. 98.
248. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 13.
249. — und Kühlewein: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 92, S. 495.
250. Schottmüller: Leitfaden für die klinisch-bakteriologischen Kulturmethoden. Urban und Schwarzenberg 1923. S. 42.
251. — S. Teil II.
252. — Über den angeblichen Zusammenhang zwischen Infektion der Zähne und Allgemeinerkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 6.
253. — und Mau: Die Diagnose des Puerperalfiebers auf Grund bakteriologischer Scheidenuntersuchungen. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 434.
254. — Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig. Bd. 64 u. Münch. med. Wochenschr. 1919.
255. Schnürer: Über septische Rheumatoide. Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 2440.
256. Seitz, Arthur: Die Methämoglobinplatte. Untersuchungen über die Veränderungen der Blutplatten durch Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, H. 2, S. 216—224. 1922.
257. Singer: Zur Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 16.
258. Simmonds: Über bakteriologische Blutuntersuchungen bei Sektionen. Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 2275.
259. — Über Hirnblutung bei verrucöser Endokarditis. Dtsch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 22, S. 353.
260. Stadler, Ed.: Über Endocarditis lenta. Med. Klinik 1914. S. 529.
261. Steinert: Akute und chronische Streptokokkensepsis und ihre Beziehung zum akuten Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 37, S. 1927.
262. Talheimer und Rotschild: On the significianse of the submilary myocardial nodules of Aschoff in rheumatic fever. Journ. of exp. med. Vol. 19, Nr. 5, p. 417 bis 428. 1914.
263. — — Experimental focalized myocardial lesions produced. with streptococcus mitis. Journ. of exp. med. Vol. 19. Nr. 5, p. 429—443. 1914.
264. Tapie, Jean et M. Riser: Septémie à type de fiévrc intermittente gonococcémie probacble, échee de la sérotherapie antiméningococcique, guérison immédiate par l'autocacci l'autovaccinetherapie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Jg. 38, Nr. 19, S. 863—867. 1922.
265. Saltikow: Über experimentelle Endokarditis. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 15, S. 470—471. 1912.
266. Thomas jr., Henry and Dwight O'Hara: Pneumococcus type L vegetative endocarditis, Report of a case following an attack of lobar pneumonia. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 31, Nr. 357, p. 417—420. 1920.

267. Valentine und Krumwiede: Journ. of exp. med. Bd. 36, S. 157—162. 1922.
268. Walsh, David: Chronic and recurrent diseases of the skin in relation to the heart and circulation. Urol. and cut. rev. Vol. 17, p. 1—10. 1913.
269. Wendt, Wilhelm: Argochrom und Sepsis. Therap. d. Gegenw. Jg. 61, H. 3, S. 98 bis 103. 1920.
270. Wilke: Aneurysmen. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1810.
271. Wittich: Über den Wert der Karellkur zur Behandlung der Kreislaufstörung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 128—153. 1913.
272. Wolfsohn, Georg: Serodiagnose der Staphylokokkenerkrankungen. Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 2032.

Die ausländische Literatur war großenteils nur aus Referaten zugänglich.

Umgrenzung des Themas und Begriffsbestimmung.

Die Endokarditis ist schon seit über hundert Jahren der Gegenstand eifriger Forschung. Die Ergebnisse liegen in mehreren zusammenfassenden Darstellungen vor. Aufgabe dieser Arbeit ist es, eine besondere Verlaufsform der Herzinnenhautentzündung eingehender zu würdigen, die erst in den letzten beiden Jahrzehnten durch die Arbeiten von Harbitz, Heubner, Münzer und vor allem Schottmüller allgemeine Beachtung fand.

Die rheumatischen Endokarditiden mit ihrem langsamen und gutartigen Verlauf, der zur Ausheilung mit Defekt, zu den leicht erkennbaren Herzklappenfehlern führt, sind jedem Arzt bekannt, in ähnlicher Weise wie andererseits die akut sich unter seiner Behandlung entwickelnden Fälle von rasch tödlich verlaufender Endokarditis bei einer bösartigen Sepsis. Demgegenüber ist die schleichende Herzentzündung durch ihren meistenteils unbemerkten, weit zurückliegenden Beginn charakterisiert, der im Verein mit dem geringen Krankheitsgefühl und dem lange Zeit hindurch wenig gestörten Allgemeinbefinden in einem unheimlich anmutenden Gegensatz steht zu dem bisher kaum beeinflußbaren, fortschreitenden, fast mit Sicherheit zum Tode führenden Verlauf.

Dieses durchaus nicht ganz seltene Krankheitsbild verdient besondere Beachtung, da es, wenn unerkannt, zu mannigfachen Fehldiagnosen führen kann und so eine möglichst frühzeitige Behandlung versäumt wird, die die erste Vorbedingung ist, will man irgendwelche Hoffnung auf Erfolg hegen.

Um den Begriff Endocarditis lenta zu erklären, der, schon hier sei darauf hingewiesen, im wesentlichen in klinischem, nicht in anatomischem oder ätiologischem Sinne zu erfassen ist, müssen wir ihn scharf umgrenzen.

Trotzdem sich Anzeichen genug finden, daß unsere Anschauungen über die Endokarditis vielleicht in absehbarer Zeit grundlegende Änderungen erfahren können, schließen wir uns zunächst der Lehre von Königer an, die mit den Ergebnissen von Lenhartz und Schottmüller im Einklang steht und in Orth, Harbitz, Bartel ihre Vorgänger hat, indem wir die gutartige Endokarditis (Endocarditis simplex) als erste Gruppe der Endokarditiden hervorheben. Sie entwickelt sich meist im Anschluß an den akuten Gelenkrheumatismus — man spricht daher auch oft von rheumatischer Endokarditis — sie wird jedoch seltener und in leichteren Formen auch nach Chorea, Scharlach, Diphtherie, Pneumonie usw. beobachtet. Pathologisch-anatomisch zeigt sie

sich meist als Endocarditis verrucosa[1]), die im klinischen Verlauf bei ihrer Ausheilung zur Entstehung der Herzklappenfehler führt, einem stationären Zustand, der unter günstigen Umständen die Lebensdauer nicht erheblich abzukürzen braucht und für den man den Namen Endocarditis chronica nicht mehr anwenden sollte, wie dies in älteren Werken oft geschieht.

Die Berechtigung dazu, diese im Verlaufe der verschiedenartigsten infektiösen Einflüsse entstehende Erkrankungsform der Herzklappen in eine große Gruppe zusammenzufassen, beruht in der einwandfreien Feststellung der oben genannten Autoren, daß eine dauernde, direkte, bakterielle Einwirkung an den endokarditischen Herzen bisher nicht nachweisbar ist. Auch in ganz frischen Fällen von Endokarditis konnten weder histologisch (Königer) noch kulturell (vor allem Schottmüller) Bakterien an den geschädigten Klappen festgestellt werden, so daß man zur Annahme einer toxischen Genese gelangte. Dabei darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß auch bei der gutartigen rheumatischen Endokarditis von einzelnen Autoren (Schürer, Reye) Erreger im Blute bzw. in den Herzklappen gefunden wurden. Darauf wird weiter unten einzugehen sein.

Die Abgrenzung der Gruppe Endocarditis simplex wäre jedoch praktisch ohne Belang, wenn es nicht möglich wäre, sie auch klinisch-diagnostisch zu erfassen. Doch dies dürfte in den meisten Fällen möglich sein. Allerdings werden die Verhältnisse dadurch komplizierter, daß sich auf das Ausheilungsstadium der Endocarditis simplex, den Herzfehler, eine Endocarditis septica aufpfropfen kann.

Diese letztere, die septische Form, bildet die zweite Gruppe der Endokarditiden. Sie kann sich primär auf scheinbar ungeschädigtem Endokard entwickeln oder — als rekurrierende Endokarditis — auf dem Boden einer alten, möglicherweise Jahrzehnte zurückliegenden rheumatischen Endokarditis. Sie ist als Teilerscheinung einer allgemeinen Sepsis zu betrachten, wobei in dem einen Falle die Zeichen der Sepsis, im anderen die der Endokarditis mehr im Vordergrunde stehen. Mikroskopisch beherrscht hier die massenhafte Ansiedelung von Mikroorganismen in den oberflächlichen Schichten der Thromben und in gewissen Partien des Klappengewebes das Bild. Häufig ist der Verlauf ein akuter, manchmal ein mehr chronischer, wobei „im allgemeinen keine ganz festen Beziehungen zwischen dem Krankheitsbilde und den pathogenen Keimen" [Strepto-, Staphylo-, Pneumokokken usw., Romberg[2])] bestehen. Zwischen beiden Verlaufsarten gibt es naturgemäß fließende Übergänge. Trotzdem ist es praktisch von großer, bisher von der Allgemeinheit der Ärzte noch gar nicht genügend gewürdigter Wichtigkeit, von der akuten septischen Endokarditis die schleichende, von Schottmüller als „Lenta" bezeichnete Endokarditis abzutrennen. Mag in manchen Grenzfällen die Einordnung

---

[1]) Die klinisch nicht in Erscheinung tretenden, erst bei der Obduktion als Nebenbefund feststellbaren Formen von Endocarditis verrucosa bei Tuberkulose, ulcerierenden Geschwülsten, bei chronischen Entzündungen und Eiterungen ohne Sepsis können hier übergangen werden. Ebenso möchte ich die Endokardititis der Aortenklappen auf luetischer Basis, die Laache mit den allgemeinen Formen gemeinsam behandelt, bei dieser Betrachtung ausschalten, da sie im ätiologischen wie im klinischen Verlauf eine Sonderstellung einnimmt.

[2]) Diese Worte Rombergs, ursprünglich für die akuten durch verschiedenartige Keime hervorgerufene Endokarditisformen, können zum Teil auch für die „Lenta" Anwendung finden.

in die eine oder andere Klasse willkürlich erscheinen, so wird es am Schluß dieser Abhandlung klar sein, daß die Kenntnis der „Lenta“ als besonderes Krankheitsbild für die Einstellung des Arztes bei der Diagnosenstellung in erster Linie einer Forderung der Praxis entspricht. Doch auch in der Prognose und den therapeutischen Möglichkeiten nimmt die Lenta zweifellos eine Sonderstellung ein. Wenn dabei eine Dauer über acht Wochen für die Lenta gegenüber der akuten Form als Grenze vielfach angenommen wird, so ist das ein für manche Fälle nicht unwillkommener Notbehelf, dem man eine gewisse Berechtigung nicht absprechen kann.

Die schleichende Herzentzündung[1]) ist somit nochmals zu definieren als eine Untergruppe der septischen, als Teilerscheinung einer allgemeinen Sepsis auftretenden Endokarditis, die sich primär oder auf der Basis eines Herzklappenfehlers an den Herzklappen ansiedeln kann, in ihrer Krankheitsdauer die Zeit von acht Wochen meist um ein Vielfaches überschreitet, durch besondere, für die Diagnose, Prognose und Therapie wichtige Eigentümlichkeiten eine Abtrennung von der akuten septischen Endokarditis notwendig macht und somit ein eigenes klinisches Krankheitsbild darstellt.

Historisches.

Die geschichtlichen Etappen der Endokarditisforschung finden wir in den zusammenfassenden Darstellungen von Rosenstein (1876), Königer (1903), Lenhartz (1904), Jochmann (1911), Romberg und Leschke (1921). Die Geschichte, speziell unserer Endocarditis lenta, ist nicht so jung wie ihr Name, weshalb auf sie etwas genauer einzugehen ist.

Vielfach in der Literatur finden wir Kreyssig (1815) als denjenigen erwähnt, der zum ersten Male eine zusammenfassende Darstellung von den Erkrankungen der inneren Membran des Herzens gab. Doch ich fand keine Andeutung darüber, daß er eigentlich der erste war, der das Krankheitsbild der Lenta klinisch richtig erkannte. Und zwar können wir nicht nur aus eigenen am Ende seines Bandes wiedergegebenen Krankheitsgeschichten das Bild der Lenta heute diagnostizieren, sondern Kreyssig geht auch in seinen theoretischen Darlegungen ausführlich auf diese Krankheitsform ein, die er „schleichende Entzündung des Herzens“ nennt. Es seien nur einzelne Sätze wiedergegeben, die die das Krankheitsbild charakterisierenden Linien eindeutig und scharf kennzeichnen. „Patient starb an chronischer Entzündung des rechten Herzens, nachdem er schon ein Jahr früher ohnstreitig daran gelitten.“ Es werden Bluthusten, gelegentliche Frostschauer und nächtliche Schweiße, vorübergehende Besserung und erneute Verschlimmerung geschildert, dann der tödliche Ausgang. Bei der Autopsie finden sich „polypöse, fest mit dem Endokard verwachsene Massen“. Auch die rekurrierende Form beobachtet er bewußt: „. . dies war der Anfang der erneuten schleichenden Entzündung des schon kranken Herzens“. An anderer Stelle sagt er, daß „Fehler des Herzens, wie sie aus Entzündungen hervorgegangen, ebenso auch wieder den Keim zu denselben enthalten“. Allein auch ohne daß organische Fehler voraus da waren, kann eine Entzündung in den Häuten des Herzens partiell stattfinden und mit so wenig starken

[1]) Abkürzung für Herzinnenhautentzündung, die darum um so mehr verzeihlich ist, da wohl kaum je die Innenhaut allein betroffen sein dürfte.

Zufällen sein, daß sie äußerst leicht verkannt wird.“ „Sie hat im Grunde dieselben Symptome, wie die hitzige, nur daß dieselben schwächer ausgedrückt und langsamer, vereinzelt hervortreten.“ Die Krankheit ist da, „wiewohl die Kranken dabei noch oft herumgehen und kaum echt fieberhaft zu sein scheinen“. Dies alles zu lesen in dem Kapitel mit der Überschrift: „Schleichende, versteckte, meist komplizierte Entzündung des Herzens“. Auch die Beziehung zu „Halsweh und gehindertem Schlingen“ ist schon erwähnt. Die Zitierung so zahlreicher Sätze aus dem alten Werk war notwendig, um zu beweisen, in welchem Grade es der scharfen klinischen Beobachtung allein, auch ohne unsere heutigen bakteriologischen und sonstigen modernen Kenntnisse, gelingt, dies Krankheitsbild von der gutartigen rheumatischen Endokarditis und den stationären Herzfehlern einerseits, von der akuten septischen Endokarditis andererseits abzugrenzen und ihre diagnostischen Schwierigkeiten zu würdigen.

Um so mehr verdienen diese wichtigen Erkenntnisse Beobachtung, als sie scheinbar nach Kreyssig wieder ganz der Vergessenheit anheim fielen. Wenngleich Laennec, Bouillaud, Corvisart, Rokitansky und Virchow der Lehre von den Herzerkrankungen große Fortschritte bringen, wenn sich an die Namen Heiberg (1869), Klebs (1875), Köster (1878), Orth, Weichselbaum, Philipowicz, Ribbert u. a. wichtige Entdeckungen über die infektiöse Ätiologie der Endokarditis im allgemeinen knüpfen, so finden wir doch erst in der Zusammenstellung von Friedreich (1861) wieder Andeutungen darüber, daß es eine klinisch zwar „weniger wichtige Zwischenform“ der Endokarditis „mit Bildung von Vegetationen“ gibt, welche ihre Entstehung offenbar mehr chronischen Entzündungsvorgängen oder minder intensiven Reizungen verdanken“, doch auch er spricht nur von einem Verlauf von wenigen Wochen. Eberth schildert 1875 einen typischen Fall von rekurrierender Endokarditis[1]), bei dem ein Gelenkrheumatismus acht Jahre zurücklag.

Hier schließen sich Beobachtungen von M. Litten an, die bis 1881 zurückreichen und ihn 1897 zu einer Einteilung der Endokarditis führt

1. gutartige rheumatische } verruköse Endokarditis
2. maligne a) rheumatoide } verruköse Endokarditis
   b) septische, eitrige } ulceröse Endokarditis

Die maligne rheumatoide Endokarditis ist durch ihren schleichenden und bösartigen Verlauf, sowie dadurch charakterisiert, daß Gelenkflüssigkeit und Metastasen niemals eitrig werden. Nun war die Zeit gekommen, wo die alte Beobachtung Kreyssigs von neuem entdeckt wurde. Fast zu gleicher Zeit (1897) beschreibt F. Harbitz auf Grund eines großen, sorgfältig bakteriologisch durchgearbeiteten Materials von 54 Fällen zwei Arten der Endokarditis, davon die eine mit schleichendem Beginn und einem Verlauf von $^1/_2$—2 Jahren, bei der ausgedehnte Klappenvegetationen, anämische, nie vereiternde Infarkte, selten Zellinfiltrationen und nekrotische Herde gefunden werden, verursacht meist durch Streptokokken und Pneumokokken.

Als Litten seine Einteilung der malignen Form in septische und rheumatoide auf dem inneren Kongreß 1900 vorträgt, erhebt Lenhartz Einspruch, da trotz blander Infarkte im Blute oft Bakterien nachweisbar wären. Bei der gleichen

[1]) Der Name stammt von Virchow.

Gelegenheit schildert v. Jürgensen in glänzender Weise das Krankheitsbild, das wir heute als charakteristisch für die schleichende Endokarditis kennen. Er klagt darüber, daß seit einer Reihe von Jahren der von Senator beschriebene typische Gelenkrheumatismus in Tübingen gänzlich vermißt wird. Es treten keine starken Schwellungen der Gelenke mehr ein, dafür besteht oft eine weit verbreitete, über die Schäfte der großen Röhrenknochen sich ausdehnende Empfindlichkeit. Es fehlen die Schweiße, die Salicylsäure nützt oft gar nichts mehr, dabei kommt bei diesen Formen in wachsender Häufigkeit Endokarditis zuwege, die ganz außerordentlich schleichend verläuft und nach 4—5 Anfällen sicher das Leben bedroht. Er plädiert für absolute Bettruhe dieser Kranken.

Während nun an der bakteriellen Ätiologie der „ulcerösen" akut verlaufenden septischen Endokarditis seit Heiberg und den nachfolgenden auch experimentellen Arbeiten kaum mehr ernstlich gezweifelt wurde, gingen in diesem Punkt die Meinungen in betreff der „gutartigen und der malignen rheumatischen" Form, der verrukösen mit mehr oder weniger starken Klappenvegetationen, wie ich oben schon andeutete, auseinander.

Wyssokowitsch, Orth, Ziegler, anfangs auch Weichselbaum glaubten, daß es eine nicht bakterielle verruköse Endokarditis gäbe, wogegen Fraenkel und Saenger, später Weichselbaum und unter anderen Dessy alle Arten als bakteriellen Ursprungs deuteten. Trotzdem Harbitz unter anderem eine infektiöse und nichtinfektiöse Form unterschieden wissen wollte, gewann die Unitätslehre, wie Königer sagt, die Oberhand. Doch auch die darauf begründete ätiologische Einteilung der Endokarditiden Littens in Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Endokarditiden und so fort, erwies sich als unzweckmäßig, zumal für den Kliniker, so daß Leube darauf hinwies, daß es doch hauptsächlich auf die Schwere der Infektion ankomme.

Hier setzen die Untersuchungen einiger Autoren ein, deren Ergebnisse im ganzen noch heute maßgeblich für die Auffassung der Pathogenese unserer Krankheit sind. Sie führten zu der anfangs gekennzeichneten Einteilung. Aus dem Marchandschen Institut erschien 1903 eine große Arbeit von Königer, der auf Grund von 68 histologisch untersuchten Fällen von Endokarditis den Satz aufstellt, daß, solange man die ätiologische Einheitlichkeit der gutartigen rheumatischen Endokarditis mit den malignen Formen nicht sicher beweisen könne, die histologischen Differenzen genügend Grund zu einer vollständigen Scheidung böten. Wenngleich infektiöse Einflüsse für die Entstehung der einfachen Endokarditis maßgebend seien — sind doch ihre Beziehungen zu Infektionskrankheiten unverkennbar — so muß doch ihre Entstehung hauptsächlich auf Giftstoffe zurückgeführt werden, die primär zu einer Nekrose des Klappenepithels führen, denn Königer fand auch in vielen Fällen ganz frischer Endokarditis die endokarditischen Herde frei von Bakterien. Allerdings muß er die Möglichkeit einer sehr frühzeitigen Vernichtung von bakteriellen Eindringlingen anerkennen. Das Fehlen dauernder bakterieller Einwirkung könne aber bei der einfachen Endokarditis als sichergestellt zu betrachten sein.

Während in dieser Weise Königer die gutartige rheumatische Endokarditis scharf von der septischen abtrennte, wie es auch heute noch der Lehrmeinung

entspricht, umgrenzte Schottmüller in prägnanter Weise klinisch und bakteriologisch das Krankheitsbild der chronisch-septischen Endokarditis, der er den Namen Endocarditis lenta gab. Mögen über einzelne Spezialfragen noch Meinungsverschiedenheiten bestehen, so über die Häufigkeit eines vorangegangenen Gelenkrheumatismus, im großen ganzen kennen wir die recht typisch verlaufende Krankheit, die von manchen Seiten selbst als „eintönig" bezeichnet wurde, noch so wie er sie schildert.

Allerdings baute Schottmüller die Einheit des Krankheitsbildes auf den angeblich für ihn typischen Befund des Streptococcus viridans auf. Hierin können wir ihm heute nicht mehr beipflichten. Wir kennen die Endocarditis lenta heute nicht mehr als ätiologisch-bakteriologisch abgegrenzte, sondern als klinisch einheitliche Krankheit.

Statistisches über das Vorkommen der Krankheit.

Früher galt die Endocarditis lenta als eine seltene Krankheit. Heute ist sie das nicht mehr, liegen doch zur Zeit in der hiesigen medizinischen Klinik gleichzeitig fünf Fälle von Endocarditis lenta und seit den letzten drei Jahren mehren sich die Stimmen, die eine auffallende Häufung der Krankheitsfälle berichten. Die einen glauben an eine wirkliche Zunahme nach dem Kriege (Jungmann, Becher, Geßler, Morawitz, Schmeertmann, Kahn, Reinhold). Hans Curschmann hält es daneben für wahrscheinlich, daß wegen besserer Kenntnis des Krankheitsbildes die Diagnose öfters gestellt wird. „Die Kenntnis des Leidens, das Interesse an seiner angeblich einheitlichen bakteriellen Ätiologie führte eben dazu, daß man auf einmal alle, einem klinisch unter die Hände kommenden Herzfehler auf das Schottmüllersche Syndrom untersuchte, daß man vor allem exakte und immer von neuem wiederholte Blutkulturen anfertigte. Und da zeigte sich, daß unter diesen Herzfehlern die Prozentzahl der Endocarditis lenta ganz gewaltig wuchs."

Für meine hier mitgeteilten Untersuchungen steht mir ein Material zur Verfügung, das sich aus 41 in der Zeit von 1919—1923 (Mai) selbst beobachteten und eingehend durchforschten Fällen zusammensetzt, sowie ein statistisches Material aus 10 weiteren größeren deutschen Krankenhäusern[1]), das ich auf Grund einer Rundfrage dem liebenswürdigen Entgegenkommen der Herren Klinikleiter und Assistenten verdanke.

---

[1]) 1. Stuttgart, Städt. Katharinen-Hospital: Geh.-Rat Sick.
2. Leipzig, Med. Univ.-Klinik im Städt. Krankenhaus z. St. Jakob (zusammengestellt von Dr. Hans Günther).
3. Braunschweig: Städt. Krankenhaus, Prof. Dr. Bingel.
4. Ulm: Städt. Krankenhaus, Prof. Dr. Veiel.
5. Altona: Städt. Krankenhaus, Med.-Abt., Prof. Dr. Lichtwitz.
6. München: I. Med. Univ.-Klinik, Geh.-R. Romberg.
7. Berlin: I. Med. Klinik. (Geh.-R. His), zusammengestellt von Prof. Jungmann.
8. Berlin: III. Med. Klinik, Geh.-R. Goldschneider.
9. Bonn: Med. Univ.-Klinik, Prof. Dr. C. Hirsch.
10. Karlsruhe: Stadtkrankenhaus, zusammengestellt von Dr. Heissen.

Die von einer Seite gemachten Vorbehalte, daß die Resultate von verschiedenen Untersuchern stammten, daher nicht ganz gleichartig seien, dürften auch sonst gelegentlich gelten.

Für Tabelle 1 konnten nicht alle Kliniken verwertbares Material aufbringen.

Tabelle 1.

	Rostock	Stuttgart	Leipzig	Braunschweig ♂ ♀	Bonn	Berlin I. M. Kl.	Sum.
1910—1914	9	11	11	24 (14 10)	3	20	78
1915—1918	8	8	8	12 (5 7)	5	15	56
1919—1922	33	10	28	61 (43 18)	25	62	219

Aus Tabelle 1 ergibt sich deutlich die erhebliche Zunahme der Endocarditis lenta, und zwar betragen in Rostock, Braunschweig und Bonn die in vier Nachkriegsjahren beobachteten Zahlen mit auffallender Regelmäßigkeit das Vier- bis Fünffache der Kriegszahlen, wie dies auch mit andererseits mitgeteilten Statistiken übereinstimmt.

Man ist natürlich geneigt, im Kriege die Ursache des Übels zu sehen. Jungmann berichtet unter 35 Fällen über 13 Kriegsteilnehmer mit mehr oder weniger langwierigen Infektionen, Geßler über 28 Kriegsteilnehmer unter 33 Fällen und spricht von „Kriegsendokarditis". Nach Becher ist die Endocarditis lenta bei Nichtfeldzugsteilnehmern selten, und er prophezeit (1921) „voraussichtlich wird die Kriegsendokarditis jetzt immer seltener werden".

Tabelle 2.

	Rostock		Stuttgart	Leipzig	Braunschweig		Ulm	Altona	München	Berlin III. Med. Kl.	Bonn	Berlin I. Med. Kl.
	ges.	Män.			ges.	Män.						
1919—1922[1]	34	32	10	28	61	43	4	26	8	19	25	62
Kriegsteilnehmer ..		18	4	17		30	4[2]	9	6	14	10	39

Wie meine Statistik zeigt, ist das Übergewicht der Kriegsteilnehmer durchaus nicht überall in gleichem Maße vorhanden, doch stellen sie immerhin einen erheblichen Prozentsatz der 1919—1922 Erkrankten dar. Die Vorstellung ist wohl im allgemeinen die, daß, abgesehen von Verwundungen und langwierigen Eiterungen, die im Felde überall lauernden Erkältungsmöglichkeiten im Verein mit Überanstrengung und fehlender Bettruhe (Mackenzie) den Grund zu schleichenden Infektionen legen. Diesen kann durch reichlichen Alkohol- und Tabakgenuß, sowie stärkste seelische Anforderungen, zumal bei konstitutionellen Minderwertigkeiten (Merklen) der Boden geebnet werden.

Wenn wir weiter finden, daß gerade im kräftigsten Mannesalter zwischen 20 und 40 Jahren, dem die meisten Kriegsteilnehmer entstammen (Tabelle 3 u. 4), die Krankheit am häufigsten ist, so läßt sich das mit dem Gesagten in gute

[1]) Aus den meisten erhaltenen Aufzeichnungen ist aus den Jahren 1919—1922 nur die Gesamtzahl der Fälle, nicht die Zahl der Männer zu erseher. Daher kann man nur errechnen: unter 277 Fällen (1919—1922) waren 151 Kriegsteilnehmer = über 58%. Unter 75 Männern in Rostock und Braunschweig waren 48 Kriegsteilnehmer = 64%.

[2]) Bei zweien Zusammenhang mit Felddienst wahrscheinlich.

Übereinstimmung bringen. Ebenso, daß die Zahl der Männer eine — wenn auch nicht überall in dem gleichen Maße — überwiegend größere ist als die der Frauen.

Tabelle 3.

	Rostock ♂ ♀	Stuttgart	Leipzig	Braunschweig ♂ ♀	Ulm	Altona	München	Berlin III. Med. Kl.	Bonn	Berlin I. Med. Kl.
1. unter 10 Jahren	0	0	0	2 (1 1)	0	0	0	0	3	0
2. von 10—20 Jahren	5 (3 2)	5	0	21 (11 10)	0	3	1	0	6	19
3. „ 21—30 „	15	15	20	39 (28 11)	1	7	2	4	12	30
4. „ 31—40 „	9 (7 2)	7	13	20 (14 6)	3	9	3	12	5	19
5. über 41 Jahren	12	2	11	20 (13 7)	0	7	5	6	7	29

Tabelle 4.

	Rostock	Stuttgart	Leipzig	Braunschweig	Ulm	Altona	München	Berlin III. Med. Kl.	Bonn	Berlin I. Med. Kl.
Männer	37	15	31	62	4	21	8	19	21	76
Frauen	4	14	16	35	—	5	3	3	12	21

Jedoch besonders eindringlich stellt sich die Morbiditätszunahme der letzten Jahre dar, wenn wir in Rostock die Anteilnahme der einzelnen Jahrgänge betrachten.

Tabelle 5.

	Männer	Frauen	Gesamtzahl
1919	2	—	2
1920	1	—	1
1921	9	—	9
1922	19	2	21
1923 (Jan. bis Juni)	6	2	8

Wenn ich mir vergegenwärtige, daß in den ersten Nachkriegsjahren die „Herzfehler" überhaupt so selten waren, daß für die klinischen Vorlesungen die Herzfälle mühsam zusammengesucht werden mußten, so komme ich zu der Ansicht, daß neben der besseren Diagnosenstellung hier auch objektiv eine Zunahme vorliegt. Die von Becher angekündigte Abnahme läßt zur Zeit noch auf sich warten. Sollte hier wirklich der Krieg die Ursache sein, so müßte es sich um exorbitant schleichende Infektionen handeln, oder um eine auch durch Nachkriegsverhältnisse (Wohnungsnot, Ernährung) noch unterhaltene Umstimmung der Organismen mit verminderter Resistenz. Es ist aber unsicher, ob man dann den Kriegs- bzw. Nachkriegsverhältnissen die alleinige Urheberschaft hierfür zuschreiben kann. Bemerkenswert ist jedenfalls das Zusammenfallen der Endokarditiszunahme mit den Jahren der Grippeepidemie. Auch sonst kennen wir das Auftreten und Verschwinden von Krankheitswellen, wo wir nicht allein die vermehrte Ansteckungsgelegenheit, sondern auch vielleicht gesteigerte Empfänglichkeit des Menschen oder gesteigerte Virulenz der Erreger mit zu beschuldigen geneigt sind. v. Jürgensen (1904) sagt:

„Vollständig unwissend sind wir darüber, woher es kommt, daß die septischen Infektionen zu einer Zeit nach ihrer Schwere wie nach der Häufigkeit ihres Vorkommens sich so ganz anders verhalten wie zu einer anderen. Vor der heutigen Periode der anti- und aseptischen Operationsweisen wußte man in der chirurgischen und Frauenklinik, daß die Zahl der vom Eiterfieber Ergriffenen ohne erkennbaren Grund bis zum Verschwinden abnahm, dann aber wieder erheblich stieg. Das gab sogar Veranlassung, jeden operativen Eingriff, der nicht als lebensrettend geboten, bis auf günstigere Zeit hinauszuschieben. Bei der kryptogenetischen Sepsis war es das gleiche. Seit Anfang der achtziger Jahre häuften sich die Erkrankungen, welche ich vorher nur ganz vereinzelt in der Form der malignen Endokarditis gesehen. Zunächst kamen auch diese mit meist tödlichem Verlauf, es folgten andere Lokalerkrankungen mit anderem Bilde, auch Genesungen stellten sich ein. Im Laufe der Zeit wurden die Erscheinungen milder, nur hin und wieder noch ein Todesfall."

Ich glaube, daß es geboten ist, diese so einfach und treffend geschilderten Beobachtungen auch in heutiger Zeit zu berücksichtigen. Offenbar sind wir jetzt gerade mitten in einer solchen Morbiditätswelle darin, die in absehbarer Zeit abflauen wird und die uns wieder zum Bewußtsein bringt, wieviel uns noch über die großen Reaktions- (Resistenz-) Schwankungen der Menschen, vielleicht auch Virulenzschwankungen der Bakterien im Laufe der Jahreszeiten und Jahre zu erforschen bleibt. Erst ganz vereinzelt sind die Beobachtungen auf diesem Gebiete, dem eine künftige Forschergeneration sicherlich einmal ein besonderes Interesse zuwenden wird. Auch Morawitz weist auf diese Schwankungen hin.

Von dieser Warte aus gesehen, wird man die Stellung des Krieges in der Ursache der jetzigen Endokarditis-„Epidemie" mit großer Zurückhaltung beurteilen.

Pathologische Anatomie.

Vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus entspricht eine Einteilung der Endokarditiden in verruköse und ulceröse Formen der althergebrachten Lehrmeinung. Bei ersterer finden sich feinste warzige, den Klappen meist an der Schließungslinie (erstmalig von Virchow, dann Ribbert betont und mit mechanischen Gründen erklärt) fest aufsitzende, zierliche, girlandenartige Exkrescenzen, bei letzterer mehr oder weniger ausgedehnte Efflorescenzen und Defektbildungen. Dabei stellt man diesen die chronischen, produktiven Formen gegenüber (A. Friedreich, Külbs). Flache, weit ausgedehnte Vegetationen von krümeliger Beschaffenheit sollen nach Schottmüller für die Endocarditis lenta direkt charakteristisch sein. Steinert findet Veränderungen schwerster ulceröser Form und Efflorescenzen von enormer Größe. Doch betont Hoffmans, daß eine Einteilung nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten nicht möglich sei. Dementsprechend weisen auch die autoptischen Befunde an den Herzklappen unserer Lentafälle alle möglichen Variationen auf, oft reichlich ältere, dabei papilläre Wucherungen, die an einigen Stellen oder an dem Endokard der Nachbarschaft frische weiche thrombotische Auflagerungen zeigen; daneben oder an einer anderen Klappe können sich völlig ulcerierte

Klappenreste finden. Orth beschreibt einen Fall von Viridansinfektion mit weitgehendem Zerstörungsprozeß an den Klappen.

Während Hannemann neuerdings auf Grund histologischer Untersuchungen bei Endokarditis der Katze und von Kulturpräparaten des Klappengewebes zur Ansicht kommt, daß die Efflorescenzen aus fibrinoid verändertem Klappengewebe, Aufquellungen, nicht Auflagerungen, entständen, und daß die Leukocyten keine Rolle spielten (alle Zellen ließen sich vom Klappengewebe ableiten), stellt demgegenüber Dreyfuß fest, daß auch thrombotische Auflagerungen, wie man stets annahm, neben der Quellung regelmäßig zu finden seien. Was die Bevorzugung der einen oder anderen Herzklappe betrifft, so soll darauf im klinischen Teil näher eingegangen werden. Es sei nur kurz erwähnt, daß bei den mir vorliegenden 14 Sektionen die Aorta allein viermal, Mitralis allein einmal, beide Klappen neunmal betroffen, also die Aorta mitbeteiligt 13mal war. Daraus geht die besondere Neigung zum Befallensein dieser Klappe bei der Endocarditis lenta einwandfrei hervor. Diese Wucherungen, bei denen die Alten wegen ihrer Ähnlichkeit mit Kondylomen an Syphilis dachten, nehmen von den Schließungslinien ihren Ausgang und erreichen den freien Klappenrand meist durch Weiterkriechen. Auf verschiedenen Wegen kann es auch zu Wandendokardfibrose kommen, mit der sich Pia-Maria Hertel besonders eingehend befaßt (siehe auch Bäumler). Lenoble und Quelmé beschreiben einen Fall von infektiöser Wandendokarditis mit hochgradiger Obliteration der linken Kammer.

Haben die Zerstörungen der Klappen einen gewissen Grad erreicht, so können Ausbuchtungen, sog. Klappenaneurysmen entstehen. Sie verdienen allerdings nach Ribbert den Namen eigentlich nicht, da es sich nach v. Arx um halbkugelige Thromben handelt, die die Klappendefekte verdecken. Dabei zeigen auch diese nach Ribbert oft Einrisse.

Was die Beteiligung des Herzmuskels betrifft, so tritt sie oft nach Jungmann und unserer Beobachtung klinisch erst spät in Erscheinung. Im übrigen sind keine Myokardschädigungen, die etwas für die Endocarditis lenta Charakteristisches darböten, bekannt. Schottmüller findet mitunter schwere degenerative Veränderungen und Verfettungen des Myokards, die zur Dilatation der Ventrikel führten. Ein Fall ausgedehnter Myomalacie wird von uns später beschrieben werden[1]). Die für die Myocarditis rheumatica nach Aschoff charakteristischen feinsten nur mikroskopisch sichtbaren Knötchen, die besonders im Septum ventriculorum (E. Fraenkel) zu finden sind, aus großen, großkernigen Zellen bestehen und Riesenzellen (Fahr) enthalten, sollen der Gruppe des Gelenkrheumatismus vorbehalten sein und in Fällen von Bakteriämie fehlen (Talheimer und Rothschild).

Die bei den ulcerös-papillomatösen Formen nicht so fest wie bei der verrukösen Endokarditis aufsitzenden Exkrescenzen, die oft durch bakterielle Einflüsse geradezu erweicht sind, können durch den Blutstrom abgerissen und Ursache von Embolien werden. Schon Littlen betont die später stets wieder bestätigte Tatsache, daß für die maligne rheumatische Form blande Infarkte, die nicht zur Vereiterung kommen, charakteristisch seien. Das gilt im großen

[1]) Murray beobachtete anatomisch Bakterien in den kleinen Endarterien der Herzspitze, die zur Erklärung der Herzmuskelinsuffizienz wesentlich beitragen.

ganzen auch heute noch, wenngleich Babonneix und Baron einen Absceß im Myokard bei chronischer Endokarditis der Aorta finden und Becher gleichfalls metastatische Abscesse bei der Kriegsendokarditis feststellt. Auch mir begegnete eine solche Ausnahme von der Regel, nämlich bei einem später zu beschreibenden Fall von Endocarditis lenta eines 23jährigen Mannes mit Zehengangrän fanden sich in Milz und Nieren multiple Abscesse. Die verschiedenartigen speziellen pathologisch-anatomischen Organbefunde bei der Endocarditis lenta sollen im Zusammenhang mit den klinischen Befunden erörtert werden.

Ätiologie und Pathogenese.

Allgemein findet man die Angabe, daß es Winge und Heiberg zuerst gelang die von Virchow vermuteten Erreger der Endokarditis mikroskopisch nachzuweisen. Von Klebs, Köster und vielen anderen wurde der Befund bestätigt. Einen weiteren bedeutsamen Schritt stellte die Reinkultur der Erreger durch Weichselbaum, Philipowicz, dann E. Fraenkel und Saenger, Harbitz und anderen dar, wobei Orth und von Recklinghausen schon für das Fehlen der Kokken bei der verrukösen Endokarditis eintraten. Bartels sah 4 positive Fälle von verruköser Endokarditis, dabei können wir jedoch aus der Angabe von Hirnblutungen, hämorrhagischer Nephritis, Milztumor schon auf die bakterielle Ätiologie schließen. In 7 weiteren Fällen verruköser Endokarditis ebenso wie beim Gelenkrheumatismus konnte er, gleich Schottmüller, weder kulturell noch mikroskopisch Bakterien nachweisen. Eingehendere Darstellungen der historischen Verhältnisse finden wir bei Königer und Lenhartz.

Bedeutungsvoll sind in der Folge besonders die schon eingangs zitierten Arbeiten von Harbitz, der 54, und Lenhartz, der 25 Fälle von Endokarditis eingehend bearbeitete, wobei ersterer die schleichenden Fälle mit ausgedehnten Klappenvegetationen, anämischen, nie vereiternden Infarkte, meist von Strepto- und Pneumokokken erzeugt, von den klaren akuten Formen absonderte.

Zwei für unsere Auffassung der Biologie der betreffenden Krankheitserreger und der Pathogenese unserer Krankheit gleich wichtige und miteinander eng zusammenhängende Fragestellungen stehen heute im Brennpunkt des Interesses.

Erstens die Frage der Artfestigkeit der verschiedenen Streptokokkenstämme.

Zweitens die Frage, ob die These Schottmüllers zu Recht besteht, wonach der Viridans der einzige Krankheitserreger der Endokarditis ist.

Seit den ersten Streptokokkenbefunden von Coce und Feltz, Pasteur, Ogston, Fehleisen, Rosenbach machten sich die verschiedensten Ansichten über die Frage der Artgleichheit bzw. Artverschiedenheit geltend. Während Koch und Petruschky sich in ersterem Sinne aussprachen, unterschieden Lingelsheim und Behring lange und kurze Formen, andere Forscher stellten Differenzierungen auf nach dem Verhalten in Bouillon (Trübung des Bodensatzes, dieser körnig oder schleimig) nach histologischen oder biologischen Merkmalen (Reduktion, Säurebildung, Milchgerinnung usw.).

Einen großen Fortschritt stellte die Einführung des Blutagars in die Bakteriologie der Streptokokken durch Schottmüller dar, der zur Aufstellung von 4 wohlcharakterisierten Arten menschenpathogener Streptokokken führte:

1. Streptococcus longus, seu pyogenes, seu vulgaris, seu erysipelatos, seu haemolyticus,
2. „ mitior seu viridans Schottmülleri,
3. „ mucosus mit aerobem Wachstum,
4. „ putridus obligat anaerob.

Von ihnen tritt nach Jochmann 1 und 3 selten als Sepsiserreger, 2 als Erreger der Endocarditis lenta, 4 bei septischen Puerperalinfektionen auf. Schottmüller beschrieb noch den Staphylococcus aerogenes, einen Anaerobier, als Erreger subakuter, schleichender Sepsis, doch nie einer septischen Endokarditis.

In Form kurzer Ketten wächst oft auch der Fraenkel-Weichselbaumsche Pneumokokkus, der eine Verwandtschaft mit den Streptokokken zeigt, sich nach Gram färbt, aerob und anaerob wächst, auf serumhaltigen Nährboden besser als in gewöhnlichen Medien gedeiht, Milch koaguliert, auf dem Schottmüllerschen Blutagar einen dunkelgrünen Farbstoff bildet, keine Hämolyse herbeiführt und für Mäuse und Kaninchen pathogen ist.

Dieses festgefügte System scheinbar konstanter Arten von Streptokokken wurde in seinem Bestehen zum ersten Male in Frage gestellt durch die umfangreichen und methodischen Untersuchungen von R. C. Rosenow (Chicago), dem es durch verschiedene Prozeduren (längeres Verweilen auf austrocknendem Blutagar bis 37°, durch Züchtung in salzfreier oder hypertonischer Bouillon, bei verschiedener Sauerstoffspannung, durch Verunreinigung der Kultur mit Bacterium subtilis) gelang 21 hämolytische Streptokokkenstämme in Streptococcus viridans, ferner 10 Stämme von Streptococcus viridans („reine Linie"), „aus dem Blute und Pharynx von Fällen mit chronischer Endocarditis lenta" gewonnen, durch fortdauernde Züchtung auf Blutagar hämolytisch zu machen. Im Meerschweinchenperitoneum erhält der Streptococcus viridans noch eine Kapsel und wird dann von Rosenow als Pneumokokkus bezeichnet. Er stellt folgende Reihenfolge auf: Streptococcus haemolyt. ⇆ Streptococcus rheumaticus ⇄ Streptococcus viridans ⇄ Pneumococcus ⇄ Streptococcus mucosus.

Schon vor ihm deuteten Einzelbeobachtungen von Natvig, Beitzke, Beitzke und Rosenthal, Zoeppritz, Much, Rosenthal und Mihalcowicz auf die Möglichkeit von Umwandlungen hämolytischer Formen hin. Das gleiche konstatiert Stefanie Reichenstein, Rochs, K. Koch, letzterer aus Morgenroths Laboratorium.

Wichtiger noch sind die von Morgenroth, Bieberstein und Schnitzer, Schnitzer und Kühlewein, Schnitzer und Munter, Kuczynski und Wolff im infizierten Tier erzielten Umwandlungen hämolytischer Streptokokken in Viridans in der mit chemotherapeutischen Mitteln oder ohne solche behandelten Maus. Die Angaben von Kuczynski und Wolff, daß man es bei diesen Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper mit einer Standortvarietät zu tun habe, wobei die Umwandlung besonders in Lunge, Herzmuskel und Niere (Jungmann) stattfinde (nach subcutaner Infektion seien aus der Infektionsstelle nie echte Viridanskeime zu gewinnen gewesen), werden von Schnitzer und Munter scharf kritisiert. Letztere konnten nach subcutaner Infektion von Mäusen mit hämolytischen Streptokokken aus der Impfstelle mit Leichtigkeit grünwachsende Streptokokken züchten. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß hämolytische Streptokokken generell in höherem oder geringerem Maße die Fähigkeit haben, im Reagenzglas, oder leichter in den ersten Stunden nach der Infektion von Mäusen, grünwachsende Kolonien abzuspalten. Dabei tritt gleichzeitig mit dem Vergrünen ein Virulenzverlust ein, ohne daß dieser jedoch ausschließlich an den grünen Zustand gebunden wäre.

Nakamura betont neuerdings wieder den außerordentlichen Einfluß des Nährbodens auf die Eigenschaften der Streptokokken. Jedoch fand er, daß die „vergrünten" Kolonien ein schmutzig-grünes Aussehen zeigten und oft schnell wieder in hämolytische umschlügen.

E. F. Müller wendet ebenso wie Schottmüller gegen die angebliche Umwandlung ein: die „vergrünten" Stämme unterschieden sich vom echten Viridans biologisch durch ihre Resistenz gegenüber der Blutbakterizidie, bei diesen sei sie groß, während sämtliche von ihnen beobachteten echten Viridansstämme sowohl im Blute des Wirts, wie von

jedem Normalblut in kürzester Zeit abgetötet würden. Die grünen, im Mäuseversuch anhämolytisch gewordenen Stämme seien nicht der Erreger der Endocarditis lenta.

Auf Grund ausgedehnter, demnächst zu veröffentlichender bakteriologischer Untersuchungen im Rostocker Hygienischen Institut kommt jedoch Kersting zu einer Stützung der Rosenowschen Anschauung. Nach ihm sind sämtliche unter der Gattung Streptokokkus zusammengefaßte Arten als eine einheitliche Art aufzufassen, die je nach dem Medium, in dem sie sich befinden, je nach den Schicksalen, denen sie ausgesetzt sind, ihren Zustand ändern, und als deren Grundform der Diplokokkus anzusehen ist. Eine ausführliche Übersicht über die neueste Streptokokken- und Pneumokokkenliteratur gibt Pieper.

Das letzte Wort in diesem Problem, an dem Bakteriologe und Kliniker zusammenarbeiten müssen, scheint mir noch nicht gesprochen. Doch auch klinische Stimmen melden sich schon. Jungmann fand bei einer Grippepneumonie und einem Erysipel intra vitam hämolytische Streptokokken im Blute, später Viridanskeime im Herzen und in der Lunge, bzw. in der Niere, und Lämpe berichtet über einen Fall, der mit einer schweren Sepsis mit polyathritischen Erscheinungen, hohen Temperaturen und den Zeichen einer Endo- und Perikarditis begann; im Blute fanden sich hämolytische Streptokokken. Dieser Befund wurde nach Wochen noch einmal erhoben. Die Krankheit besserte sich dann, die Temperaturen wurden niedriger, Herzfehler, Anämie, Milztumor bestand weiter. Bei einer nochmaligen Aussaat fanden sich jetzt Streptokokken mit den Eigenschaften des Streptococcus viridans.

Die Zahl der Beobachtungen ist noch zu gering, doch ist der Gedanke Kuczynskis, der auch in unabhängigen Untersuchungen von Salus eine Bestätigung findet, naheliegend, daß der Viridans nur eine „Verlustmutation", eine „Standortvarietät" sei, die im Organismus bei einem bestimmten Verhältnis der Resistenzkräfte zur Aggressivität der Keime entsteht.

Doch man braucht sich diese noch keineswegs allgemein anerkannten Gedankengänge noch nicht zu eigen zu machen, um an die Untersuchung der zweiten Frage zu gehen.

Die Behauptung Schottmüllers, daß der Viridans der einzige Erreger der Endocarditis lenta sei, kann trotz der Unterstützung, die sie neuerdings von E. F. Müller erhielt, nicht mehr als zu Recht bestehend angesehen werden. Während nämlich einerseits der Viridans[1]) auch akute Erkrankungen machen kann (Steinert, Lorey), sind umgekehrt von den meisten Untersuchern eines größeren Materials auch Fälle subakuten Verlaufes beobachtet, bei denen die verschiedensten Erreger nachzuweisen waren (Steinert). So fand Cotton unter 24 untersuchten Fällen 11 positive, bei denen 8 mal Streptokokken, 1 mal Streptokokken und Staphylokokken, 1 mal Staphylokokken, 1 mal Diplokokken nachgewiesen wurden. Murray erhielt 80% Viridans, im Rest haemolyticus und in 2 Fällen Staphylococcus aureus.

Geßler weist ausdrücklich darauf hin, daß in seinen Fällen die klinische Diagnose sicherzustellen war, daß sie einer bakteriologischen Bestätigung meist nicht bedürfe. Er untersuchte das Blut in vitro und post exitum, dabei von 12 Obduktionen 7 mal Leichenblut. Er fand nur einmal Viridans, 1 mal

---

[1]) Reye fand den Viridans, wenn auch sehr spärlich, auch in den veränderten Klappen bei benigner verruköser Endokarditis, so daß nach ihm auch diese ätiologisch zur Viridanssepsis gehörten und nur graduell sich von den bisher als septische bezeichneten Endokarditiden unterschieden. Auch wir fanden unlängst in einem akut und in Heilung verlaufenden Fall (23 jähr. cand. med.) von Myo-Endokarditis den Viridans im Blut.

Pneumokokken, die sauch chon im Leben gefunden waren, 1 mal Staphylococcus albus, 3 mal Diplostreptococcus pleomorphus. Reinhold verfügt über 14 bakteriologisch untersuchte Fälle. 4 mal fanden sich Streptokokken, darunter 2 mal sicher Streptococcus viridans; 2 mal nur Staphylokokken „bei einem durchaus der Endocarditis lenta entsprechenden Krankheitsverlauf“. Hans Curschmann fand unter 12 bakteriologisch untersuchten Fällen, die einen Teil meines jetzigen Materials darstellen, nur einmal Viridans, 2 mal Pneumokokken, 5 mal hämolytische Streptokokken, 3 Fälle blieben steril. Auch Lämpe findet gelegentlich Hämolyticus.

Weiter liegen einzelne kasuistische Beiträge vor. Hicks hält allerdings seinen grampositiven Streptokokkus, der Mac Collums und Hastings Micrococcus cymogenes nahesteht, für eine terminale Mischinfektion, Finley und Rheos Fall maligner „verruköser Endokarditis durch Meningokokken“ dauerte 5 Wochen und ist klinisch unter die akute Endokarditis zu zählen, doch Kämmerer und Wegner beschreiben einen Fall von Endocarditis lenta durch Micrococcus flavus (von Lingelsheim und G. Maier), Lamb und Paton erhielten kulturell aus Blut intra und post vitam, sowie Leber und endokardischen Wucherungen eine Spirille, Costa und Boye in zwei einzeln veröffentlichten Fällen einen schwer zu klassifizierenden Streptokokkus, der dem Enterokokkus nahesteht, Brunschweiler einen Streptokokkus, der sich durch kreideweiße Farbe seiner Kolonien auf der Oberfläche des Blutagars, durch Ausbleiben des Wachstums auf Agar und in Bouillon bei aerober Züchtung, durch gutes Wachstum dagegen in Agarstich und in Bouillon unter Sauerstoffabschluß auszeichnet.

Diesen sehr mannigfachen Befunden bei Fällen von klinischer Endocarditis lenta stehen die Angaben anderer gegenüber, von denen ich nur z. B. Kestner anführe, der einige Jahre vor Lämpe das Material der Rostoskischen Klinik bearbeitete und damals stets den Streptococcus viridans als den in Betracht kommenden Erreger ansehen wollte, Schmeertmann, der unter 14 Fällen 12 mal, Morawitz, der unter 10 Fällen 3 mal den Viridans, jedoch keine anderen Erreger fand.

Um noch ein größeres, nach diesen Gesichtspunkten durchgearbeitetes Material zu übersehen, müssen die Zahlen meiner Statistik im einzelnen wiedergegeben werden:

Tabelle 6.

	Rostock	Altona	Leipzig	Braunschweig	Berlin 3. M. Klinik	Ulm	München	Stuttgart	Bonn	Berlin I. Med. Klinik
Streptokokken: Viridans	4	7	30	4	1	—	2	1 (Viridans u. Hämolyticus)	—	4[1]
Streptokokken: Hämolyticus	7	1	1	1	2	—	2		—	2[1]
Pneumokokken	2	—	1	3	—	—	—	—	2	1[2]
Staphylokokken	1	1	3	5	2	—	1	6	1	3[3]
Gonokokken	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Sonstige Erreger	—	2	—	1	—	—	2	—	—	—
Blut steril	19	15	13	48	8	8	5	1	10	87
Bakteriol. Urinbefund?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

[1]) Intra vitam. [2]) Diplokokken, unsicher. [3]) Unsicher.

Wir sehen, daß an 10 verschiedenen Kliniken darin ein übereinstimmendes Ergebnis gewonnen wurde, daß sicher der Viridans nicht der einzige Erreger des Krankheitsbildes der Endocarditis lenta ist. Dabei ist zuzugeben, daß er im allgemeinen am häufigsten vertreten ist, unklar warum besonders an bestimmten Orten, unter Umständen auch graduell wechselnd in aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten (Kestner - Lämpe in Dresden). Ferner mag er im allgemeinen vielleicht ein noch milderes Krankheitsbild mit weniger hohen und weniger steilen Fieberzacken hervorbringen. Das sind aber nur geringe nicht konstante graduelle Unterschiede gegenüber den gleichfalls schleichend, mit vielleicht etwas höheren Fieberzacken aber subjektiv wenig gestörtem Allgemeinbefinden, zeitweise auch fieberfreien Fällen mit Anämie, Milztumor, jahrelanger Dauer, blanden, nicht vereiternden Infarkten und Embolien mit hämolytischen Streptokokken, Pneumokokken oder andern Erregern. Unter solchen Umständen erschien es gekünstelt und praktisch unzweckmäßig dieses einheitliche Krankheitsbild nun noch nach den oft schwer zu findenden Erregern in Viridansfälle und schleichende Formen mit anderen Erregern zu teilen. Es können wohl verschiedenartigste abgeschwächte Erreger die Eigenschaften des Viridans, insbesondere auch die, blande Embolien zu setzen, annehmen, wenn sie sich auch morphologisch nicht von virulenten unterscheiden, wie dies der Viridans tut, der ja von manchen Seiten auch nur für einen abgeschwächten Vertreter der Gattung Streptokokkus angesehen wird. Demnach ist das Dogma der ätiologischen Einheitlichkeit der Endocarditis lenta heute nicht mehr von allgemeiner Gültigkeit und muß fallen gelassen werden.

Aus einer nachträglich aus der Krankenabteilung von Herrn Prof. Deycke-Lübeck eingetroffenen, von Herrn Dr. Welcker angefertigten Zusammenstellung geht u. a. hervor, daß dort 9 Fälle (darunter 7 Männer, 5 Kriegsteilnehmer) beobachtet wurden. Viridans wurde in den chronischen Fällen (meist über ein Jahr Dauer) nie gefunden, nur einmal der Hämolyticus aus dem Blut, zweimal — bei negativem Befund in vivo — aus den Klappenauflagerungen gezüchtet.

Ein weiterer Fall, in dem es während des Verlaufes gelang, Viridans aus dem Blute zu züchten, verlief in 5 Wochen tödlich, allerdings mit Temperaturen von nur mittlerer Höhe.

Die Eingangspforte des Erregers kann eine sehr verschiedenartige sein. Schon Virchow weist auf die Bedeutung des weiblichen Genitaltraktus (Endocarditis puerperalis) hin. Jochmann schreibt die Entstehung des „Katheterfiebers“ dem Eintritt von Staphylokokken und Kolibacillus von kleinsten Schleimhautdefekten aus ins Blut zu. 5 mal in 7 Fällen ging in den zur Sektion gekommenen Beobachtungen das Katheterfieber mit einer Endokarditis einher. Die verschiedenen Eintrittsmöglichkeiten durch den weiblichen und männlichen Genitaltraktus stellt Leschke in ausführlicher Weise zusammen, auf sie kann hier nicht näher eingegangen werden.

In neuerer Zeit werden Infektionskrankheiten und Wundinfektionen besonders in den Vordergrund gestellt (Jungmann, Emerson, Cotton, Maixner), insbesondere auch Kriegsverwundungen (Chiari, Jungmann), ferner eitrige Choleangitis (Maixner) und vor allen der Gelenkrheumatismus.

Schottmüller spricht es in seiner Hauptarbeit über Endocarditis lenta aus und hebt es in einer späteren Diskussionsbemerkung nochmals hervor, daß der akute Gelenkrheumatismus an den Klappen die lokale Disposition für die Ansiedelung der Lentaerreger schaffe, und daß nur ganz ausnahmsweise auch einmal die Endocarditis lenta primär ohne frühere Klappenläsionen entstehe. Schon oben wurde erwähnt, daß verschiedene neuere Autoren nicht so häufig und regelmäßig einen Gelenkrheumatismus in der Anamnese ihrer Lentakranken fanden.

In dem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß möglicherweise die Beziehungen des Gelenkrheumatismus noch engere zur Endokarderkrankung sein können, als dies Schottmüller meint. Ali Krogius stellt neuerdings die Hypothese auf, daß beim Gelenkrheumatismus stets primär eine Endokarditis vorläge, die zur embolischen Erkrankung der verschiedensten Gelenke führte, und weist zur Begründung unter anderem darauf hin, daß Salicyl nicht die Zahl der Herzfehler vermindere. Schon Hueter soll 1870 diesen Gedanken ausgesprochen haben.

Ferner sieht Reye in dem Viridans den Erreger des Gelenkrheumatismus, ebenso wie auch der verrukösen und chronisch malignen Endokarditis. Näher wird auf diese Verhältnisse später einzugehen sein. Bezüglich der heute herrschenden Ansichten über die Ursache des Gelenkrheumatismus sei auf die Monographie von Rolly (1920) verwiesen.

Liegen Anhaltspunkte für eine der bisher erwähnten Eintrittspforten nicht vor, so richtet sich die Aufmerksamkeit auf den Darm, die Nierenbecken, die äußere Haut. Letztere kann auch durch kleine Verletzungen, Eiterungen, sowie durch Erysipel (Lesné und Gerard) verschiedenartigen Erregern Eingang in die Blutbahn verschaffen. Auch auf Nebenhöhlenerkrankungen (Orth, Higmorshöhle) ist zu achten. Die orale Sepsis in Gestalt von Zahneiterungen hat besonders durch Übertreibungen von amerikanischer Seite (Loos) die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Am meisten diskutiert wurde wohl aber in neuerer Zeit, mit angeregt durch die therapeutischen Erfolge von Günch und Paeßlers durch die Tonsillenentfernung, die Rolle der lymphatischen Gewebe der Mund- und Rachenhöhle. Nach Schottmüller gelangt sehr häufig der Viridans, insbesondere bei Katarrhen der oberen Luftwege in die Blutbahn.

In allen diesen Fällen bilden die genannten Stellen offenbar nicht nur die Eingangspforte, sondern vor allem auch häufig den Sepsisherd im Körper (Schottmüller), von dem aus ständig neue Bakterienschübe ins Blut stattfinden.

Setzt sich doch das Krankheitsbild der Sepsis nach Schottmüller zusammen aus Erscheinungen, die zuweilen durch einen entzündlichen Prozeß an der Eingangspforte, unbedingt durch den Sepsisherd und durch die sich immer wiederholende Bakteriämie und ihre Begleiterscheinungen, endlich durch etwaige Metastasen hervorgerufen werden. Somit sind also der Sepsisherd und Bakterienschübe eine unerläßliche Bedingung, während eine Reaktion an der Eingangspforte nicht bestanden zu haben braucht oder schon erloschen sein kann und Metastasen sich überhaupt nicht zu entwickeln brauchen.

Von diesem Standpunkt aus wollen die oben erwähnten Eingangspforten, die gleichzeitig auch den Sepsisherd darstellen können, betrachtet sein.

Was nun speziell die Tonsillen betrifft, so erscheint heute bei genauerer Betrachtung das Problem verwickelter denn je. Das spiegelt sich klar in den Referaten über „die chronische Tonsillitis und ihre Behandlung“ von Schlemmer, Dietrich und Kümmel, erstattet auf der Hals-Nasen-Ohrenärztlichen Tagung 1923 wieder. Immerhin ist man vielfach auch heute noch der Ansicht, daß die chronische Tonsillitis die größte Bedeutung als Ausgangspunkt septischer Infektionen hat (Goerke).

Der Gedanke, daß die Tonsillen in vielen Fällen früher als kryptogenetisch aufgefaßter Sepsisformen als Eingangspforte und Sepsisherd wirken, von dem aus immer zeitweise Bakterienschübe in den Kreislauf übergehen, ist nach Goerke wohl zu vereinen mit der Theorie der Schutzfunktion des lymphatischen Rachengewebes, die es zumal im Kindesalter ausübt, in dem besonders zahlreiche Infektionen den heranwachsenden Organismus bedrohen.

Nach Pol läßt das Fehlen jeglicher Durchwanderung des Tonsillenepithels durch Leukocyten und Plasmazellen intrauterin, die lymphocytäre Durchsetzung des Epithels größeren Stils erst post partum, die Bildung von Lymphfollikeln und hellen Zentren in ihnen ebenfalls erst post partum an eine Reaktion auf extrauterin einsetzende, exogene Reize denken. Er denkt dabei daran, daß unmittelbar post partum zunächst fremde Reize zu physiologischen werden, daß der Organismus unter ihrem Einfluß umgestimmt wird. So können die variablen Bilder des Rachenringes aufgefaßt werden als Ausdruck nicht bloß örtlich, sondern in der Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus bedingter Schwankungen in seiner mehr oder minder großen Regulationsfähigkeit. Die Grenze zwischen physiologischer und pathologischer Reaktion erscheint gerade an den Tonsillen vielfach schwer zu ziehen zu sein.

Im histologischen Bild krankhaft veränderter Mandeln fallen besonders die mit Zylinderepithel ausgekleideten, mit Detritus, abgestoßenen Epithelien, emigrierten Lymphocyten und Bakterien vollgepfropften Epitheleinsenkungen auf, in deren Nachbarschaft regelmäßig eine gewisse entzündliche Reaktion, manchmal direkte Absceßbildung zu konstatieren ist. Der hier nachweisbare chronische Entzündungsprozeß kann leicht durch irgendeine Ursache zum Aufflackern kommen und dann den Anlaß zu schwerer Allgemeininfektion geben (Goercke). Die Feinsche Lehre von der Anginose, wonach die Angina nur Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung ist, die Tonsillen jedoch nicht Sitz oder Eingangspforte für Infektionen sein sollen, widerspricht wohl den Erfahrungen zahlreicher mit Tonsillektomie erfolgreicher Therapeuten und ist für das ganze Problem unfruchtbar.

Besonders wichtig scheinen mir die bakteriologischen Befunde zu sein. Richards fand (nach Leschke) den Viridans in 2 Fällen auf den Mandeln und im Blut, wo er jedoch erst nach 12tägigem Bebrüten der Kulturen nachweisbar war. Auch Thalmann sah ihn in 2 Fällen von den Mandeln aus ins Blut eindringen und zu tödlich verlaufender Sepsis führen.

Calmac wies ihn in 4 Fällen dentaler Sepsis mit tödlichem Verlauf in den cariösen Zähnen, Hartzell und Henrici regelmäßig bei Pyorrhoea alveolaris im Zahneiter nach.

Cecil sah ihn unter 89 Infektionen der oberen Luftwege in 50 Fällen, die sich durch ihren chronischen Verlauf und die Neigung zu Rückfällen auszeichneten, teils mit anderen Keimen zusammen als den dominierenden Mikroorganismus und auch Leschke erwähnt ähnliche Befunde.

Davis untersuchte in 113 Fällen die Tonsillen bei Gelenk-, Nieren- und Herzveränderungen und unterscheidet eine Oberflächen- und eine Tiefenflora. Letztere soll gewöhnlich aus hämolytischen Streptokokken, oft in Reinkultur, bestanden haben.

Durch den Eintritt und den wiederholten Nachschub der Erreger in die Blutbahn ist die Möglichkeit einer Entstehung der Sepsis zu erklären. Warum sie nun in einem Fall zustande kommt, im anderen nicht, warum manchmal als akute, dann wieder als chronische Form, wird offenbar von verschiedenartigen Faktoren bestimmt.

Daß der Grad der individuellen Widerstandsfähigkeit eine Rolle spielt, ist ohne weiteres anzunehmen. Für den Einfluß der Konstitution spricht, daß wir oft bei verschiedenen Mitgliedern einer Familie die Veranlagung zu häufig rezidivierenden Anginen und Gelenkrheumatismus wiederfinden.

Im folgenden ein Beispiel:

Fall 40. 14jähriger Knabe. Vater tot, Mutter seit 3 Jahren herzleidend, 3 Geschwister, eines augenleidend, eines ist kränklich, hat wiederholt Gelenkrheumatismus überstanden, drittes sieht meist gelb aus. Patient selbst hatte mit 6 Jahren 3 Wochen lang Gehirnentzündung. Anfang März 1923 erkrankte er an Gelenkrheumatismus, Rippenfellentzündung und Herzstichen, am 4. 5. Befund: Mitralinsuffizienz, Gelenke frei. Temperaturen bis 38,8°, geringe Leber und Milzvergrößerung. Urin: Albumen negativ, Sediment: zahlreiche Erythrocyten. Mäßige sekundäre Anämie. (Hgl. 56, Färbeindex 0,6.) Blutkulturen steril.

Zwar ist bisher von einem familiären Auftreten der Endocarditis lenta noch nirgends die Rede gewesen, doch ist einer solchen Möglichkeit in Zukunft vermehrte Aufmerksankeit zu schenken.

Zweifellos scheint es weiter, daß auch im Leben erworbene Faktoren, konditionelle Einflüsse, die Entstehung begünstigen. Schon oben wurde die eventuelle Begünstigung durch Einflüsse des Krieges erwähnt. Auch das Tierexperiment Reyes, wonach nur bei dem durch Krätze stark herabgekommenen Tier eine Klappeninfektion durch intravenöse Bakterieneinverleibung zu erzielen war, spricht in dem Sinne.

Schottmüller möchte nun der von Reye angenommenen gesteigerten Allgemeindisposition wegen der bei der Lenta vorhandenen starken Blutbakterizidie weniger Wert beimessen, er stellt die Bedeutung der lokalen, durch vorausgegangenen Gelenkrheumatismus geschaffenen Veränderungen der Klappen in den Vordergrund. Nur dadurch, daß hier die Erreger einen geschützten Schlupfwinkel gegen die Blutbakterizidie haben, kann sich an den Herzklappen eine Sepsismetastase bilden, die nun ihrerseits wieder zum „Sepsisherd" wird (daher auch später so oft die Erfolglosigkeit der Ausschälung der Tonsillen, die den ersten Sepsisherd abgegeben haben mögen).

Sicher trifft Schottmüllers Annahme in vielen Fällen zu, doch da, wo ein Gelenkrheumatismus nicht vorausgegangen ist — und diese Fälle sind eben heute weniger selten als früher, Murray sah in 50% alte Klappenfehler —, muß wahrscheinlich Reyes experimentelle Erkenntnis zutreffen.

Der Erwähnung bedarf auch die Angabe Steinerts, wonach die Viridansinfektionen bei Rheumatikern chronisch, bei Nichtrheumatikern akut verlaufen soll. Eine Erklärung findet er in der Auffassung der Lentasepsis als allergische Reaktion gegen Streptokokkeninfektion, die zustande kommt nach Überwindung einer gleichartigen Erstinfektion, eben des Gelenkrheumatismus.

Der Art, bzw. der Virulenz des Erregers muß gleichfalls ein Einfluß eingeräumt werden. Von Schottmüller und anderen wird eben die Lentasepsis als durch die für sie ziemlich konstante Eigenart des Viridans bedingt angenommen.

Dabei weist Jungmann darauf hin, daß wir zu sehr die Art, zu wenig die Zahl der Erreger berücksichtigen, gegen die der Körper sich zu verteidigen hat. Er schließt sich der oben gekennzeichneten neueren Auffassung an, daß der Viridans eine durch den Einfluß der Abwehrkräfte entstandene Verlustmutation der hämolytischen Streptokokken sei. „Mit wenigen Erregern wird der Körper fertig. Die Fähigkeit der Organe, die Streptokokken über die Stufe der Viridansform unschädlich zu machen, hält dem Angebot Schritt. Ist die Keimmenge zu groß oder die Fähigkeit zur Viridanshemmung zu gering, so entgehen mehr oder weniger zahlreiche Keime der Umwandlung und behalten ihre ursprünglichen Eigenschaften." Einer zu massenhaften Einschwemmung von Erregern gegenüber sind die Schutzkräfte des Körpers machtlos, es entsteht die akute tödliche Vergiftung oder Heilung unter Absceßbildung.

Kuscynski und Wolff bezeichnen die Überschwemmung mit massenhaften Keimen, in denen der Körper eine passive Rolle spielt, als „Pseudoinfektion". Bei hochresistenten Individuen kommt die Abschwächung, die Viridansbildung zustande. Bei Überleben einer schwachen Kokkengeneration im Organismus wird jede folgende „artangepaßter". Der Pneumokokkus ist der „wirtseigene" grüne Streptokokkus, der die „echte Infektion" bedingt, die mit wesentlich geringerer Keimzahl als die Pseudoinfektion zum Tode führt.

So verlockend diese Gedankengänge klingen, so wird man ihnen doch noch mit Vorsicht gegenüber stehen müssen, da ihre Grundlagen, auf denen sie sich aufbauen, die Fragen der Artfestigkeit, noch nicht genügend geklärt und gestützt erscheinen.

Das eine jedoch kann man wohl festhalten, die Endocarditis lenta ist eine Rezidiverkrankung (Jungmann), verursacht durch Aufflackern von Entzündungen und Ausstreuen von Keimen aus einem oft noch nachweisbaren Sepsisherd.

Weiter erhebt sich die Frage nach der Ursache der Sepsismetastasenbildung, um mit Schottmüller zu reden, gerade an den Herzklappen. Die oben schon erwähnte Ursache der Klappenschädigung durch vorausgegangenen Gelenkrheumatismus trifft ja nicht für alle Fälle zu, und warum greifen erstmalig beim Gelenkrheumatismus die „Toxine" — wie die einen wollen —, oder die Keime selbst gerade an den Herzklappen an?

Schon Virchow wies darauf hin, daß mechanische Gründe hierfür maßgebend seien. Auch am Herzen, sagt er, sind es die engen Stellen, welche der Erkrankung am meisten unterliegen, und unter diesen wieder diejenigen, welche der Reibung und Spannung am meisten ausgesetzt sind. Die Schließungslinien der Klappen sind hiervon am meisten betroffen, nächst den Klappenzipfeln leiden die Chordae tendineae, und zwar wieder am meisten, wo ihre Teilung in dickere und dünnere Fäden stattfindet, wie dies die pathologisch-anatomischen Untersuchungen bis in die neueste Zeit immer von neuem bestätigt.

Bekannt sind die späteren Versuche von Rosenbach, der bei nicht sterilem Sondieren mittels in die Carotis eingeführte Sonde und Läsion der Aortenklappen beim Tier Endokarditis erzeugte. Wyssokowitsch, Weichselbaum und andere verletzten die Klappen durch steriles Sondieren und injizierten Kulturen in die Blutbahn. Wurden die

Kulturen zu spät (2 Tage) in kleinerer Menge beigebracht, so bleibt die Endokarditis aus. Ribbert erzeugte die Endokarditis bei unverletzten Klappen durch Injektion eines dünnen Kartoffelkulturbreies. Später konnte Lissauer, Saltykow und Rosenow auch ohne diese Hilfsmittel durch bloße venöse Injektion von Kulturen Endokarditis erzeugen. Dabei soll die größere Empfänglichkeit des Endokards bei Kindern nach Rosenow auf in diesem Alter vorhandenen Capillaren in den Klappen beruhen. Er sah bei Tierversuchen Endokarditiskokken sich lieber am Endokard, sonstige Streptokokken sich in den Gelenken ansiedeln. Saltykow konnte bei 70 Kaninchen nach ein- oder mehrmaligen Injektionen von Staphylococcus albus 5 mal. ausgesprochene Endokarditis des linken Herzens mit Bevorzugung des Klappenschließungsrandes bewirken.

Während Davis mit aus Tonsillen gewonnenen hämolytischen Streptokokken beim Kaninchen meist multiple Gelenkerkrankungen, mit Pneumokokken meist Endokarditis, selten Arthritis hervorrief, bewirkten Thalheimer und Rotschild durch verschiedene Streptokokkengemische und Streptococcus mitis öfter Arthritiden, nur 4 mal Endokarditis. Sie meinen, daß es eine zur Erzeugung nur von Arthritiden eingestellte Streptokokkenart nicht gibt. 10 Minuten nach Injektionen sind keine Keime mehr aus dem Blut zu züchten. Coombs, Müller, Kettle machten mit Streptokokken von menschlichem Rheumatismus bei Kaninchen Arthritis, Endokarditis und Myokarditis. Detweiler und Robinson riefen bei Tieren mit Viridans dieselben Veränderungen wie bei Menschen hervor, es kommt nur auf die richtige Dosierung an. Viridans aus dem Munde Normaler machten dieselben Tier-Endokarditiden.

Die Pathogenese der sonstigen Erscheinungen und Komplikationen bei der Endokarditis ergibt sich aus der Schilderung des Verlaufs.

Krankheitsbild und Verlauf.

Der typische Verlauf der Krankheit ist aus Schottmüllers Darstellung, sowie aus einer großen Zahl von Veröffentlichungen so bekannt, daß eine kurze Skizzierung genügt.

Wesentlich sind die Angaben des Kranken über die Entstehung seines Leidens, und zwar nicht wegen der Fülle der Tatsachen, sondern im Gegenteil, weil die Leute fast nichts über den Beginn der Krankheit auszusagen haben und der reichhaltige objektive Befund in einem starken Gegensatz dazu steht.

Fall 20. Arbeiter S. kam mit der Angabe, daß er die beiden letzten Kriegsjahre im Felde war, 1919 eine leichte Grippe durchgemacht habe, sonst aber nie krank gewesen sei. Gegen Weihnachten 1921 stellte sich bei ihm, der vorher regelmäßig gearbeitet hatte, allmählich ein Schwächegefühl in den Beinen ein, so daß er sich Anfang Januar ins Bett legte. Er hatte über Sausen im Kopf und Empfindlichkeit gegen Geräusche im Zimmer zu klagen, war sonst aber beschwerdefrei. Da sich das Allgemeinbefinden nicht besserte, wurde er Mitte Februar 1922 in die Klinik eingeliefert.

Er habe nie an Halsschmerzen gelitten, Herzklopfen ist ihm nie besonders aufgefallen, dagegen hat er öfters nachts, auch gelegentlich am Tage leichte Schweißausbrüche. Ein Bruder habe zweimal Gelenkrheumatismus durchgemacht, sei aber gesund. Er selbst sei stets frei davon gewesen.

Bei der Betrachtung des Kranken fällt uns sofort seine erhebliche Blässe ins Auge, auch die Körperhaut ist weiß, dann sehen wir eine auffallende Pulsation der Carotiden. Aus der rechten Gaumenmandel lassen sich weiße Pfröpfe exprimieren. Lungen o. Besonderheit. Der Herzspitzenstoß ist stark hebend, verbreitert und nach außen verlagert. Die Grenzen sind mäßig nach rechts, stärker nach links erweitert. An der Spitze deutliches systolisches, an der Basis, beiderseits der Aorta, blasendes diastolisches und leises systolisches Geräusch hörbar. Weiterhin finden wir eine deutlich vergrößerte Milz. Die Urinuntersuchung ergibt geringe Mengen von etwa 1‰ Eiweiß und im Sediment reichlich Erythrocyten. Auch der praktische Arzt kann mit Hilfe der Tallquistskala annähernd den Hämoglobingehalt des Blutes bestimmen, der 50 beträgt. Die Temperaturen schwanken zwischen 36,4 und 38,3°, zeitweise höher, dann tagelang ganz normal. Die sehr häufig und zu den verschiedensten

Zeiten angestellten Blutkulturen blieben stets steril. Im weiteren Verlaufe überstand er eine Gesichtsrose, hatte öfters Nasenbluten, bekam am 19. 4. unter Erbrechen ohne äußeren Anlaß eine rechtsseitige Hemiplegie mit inkompletter motorischer Aphasie und hatte beiderseits im Augenhintergrund eine leicht prominente Papille, sowie Netzhautblutungen. Im Urin stieg der Eiweißgehalt auf 6‰, der Blutdruck auf 160 mm Hg., während sich unter wochenlanger völliger Fieberfreiheit die rechtsseitige Lähmung zurückbildet. Seit Anfang Juni zunehmende Ödembildung, am 13. 6. bei wachsender Benommenheit Exitus.

Diesem Typus der primär entstandenen Endocarditis lenta steht die schon anfangs erwähnte rekurrierende Endokarditis gegenüber, bei der ein Jahre zurückliegender Gelenkrheumatismus zur Bildung eines gut kompensierten Herzfehlers geführt hat, mit dem ohne bemerkenswerte Störung unter Umständen bemerkenswerte Leistungen vollbracht wurden. So beschrieb ein Diener, daß er seit seinem 12. Lebensjahr einen Herzfehler habe, aber noch mit 19 Jahren imstande gewesen sei, einen großen Sack Mehl mit dem daraufsitzenden Müller zu tragen. Im Anschluß an besonders anstrengende Leistungen (große Gastmahle bei seinem Herrn) verbunden mit alkoholischem Exzeß spürte er zuerst mit 21 Jahren Beschwerden, und ging nach einigen Monaten unter dem Bilde der chronischen-septischen Endokarditis mit Aorteninsuffizienz zugrunde.

Anamnese. Die Anamnese hat die Aufgabe uns auf den Weg zur rechten Diagnose zu bringen, und uns ferner wichtige Hinweise auf die Eingangspforte des Krankheitserregers zu übermitteln. Jungmann weist darauf hin, daß die letztere Feststellung, insbesondere auch für die Gutachtentätigkeit von großer Bedeutung ist. Über beides ist in den Abschnitten über Differentialdiagnose und Pathogenese nachzulesen.

Schottmüller macht darauf aufmerksam, daß die Patienten fast immer einen Gelenkrheumatismus durchgemacht haben, der jahrelang zurückliegen kann, aber doch zu einem Herzklappenfehler, meist der Mitralis, geführt hat. Demgegenüber findet Becher in seinen Fällen keine Ursachen als die üblichen Felddienstschädlichkeiten. Bei Geßler haben von 33 Kranken nur 7, bei Morawitz von 17 nur 3, in meiner Statistik von 310 nur 110 eine Polyarthritis in der Anamnese.

Wenn somit auch der Gelenkrheumatismus gegenüber den ersten Schottmüllerschen Beobachtungen an Bedeutung verloren hat, so ist doch zuzugeben, daß er bei uns immer noch in einem beträchtlichen Prozentsatz, in einem Drittel der Fälle, zu finden ist. Nur 29 mal wurde demgegenüber bei meiner Rundfrage eine Angina als Ursache gefunden, 31 mal Eiterungen oder Verwundungen, nur 9 mal Infektionen von seiten des weiblichen Urogenitaltraktus und der Harnwege, wobei zu berücksichtigen ist, daß unser Material in dieser Hinsicht zu einseitig ist. Es ist merkwürdig, wie wenig man von gynäkologischer Seite über akute oder chronische septische Endokarditiden hört, wohl, weil bei den akuten Formen die Endokarditis im Gesamtbild der Sepsis von untergeordneter Bedeutung erscheint, die chronischen Erkrankungen tatsächlich seltener an gynäkologische sich anschließen. Daß diese für die Endokarditis im allgemeinen tatsächlich eine größere Rolle spielen, geht allein aus der Tatsache hervor, daß Virchow wichtige Endokarditisbeobachtungen aus seinen Fällen von Endocarditis puerperalis gewinnt, die, wie er sagt, bei Lebzeiten oft verkannt werden, ihm aber jedes Semester zu Gesicht kamen. Schottmüller findet bei 35 Fällen von Sepsis puerperalis 5 mal den Viridans. Achard und Rouillard beschreiben

einen $4^1/_2$ Monate dauernden Fall von Staphylokokkensepsis nach Entbindung. Gerhardt schreibt zusammenfassend über Endocarditis puerperalis, auch Laache geht auf sie ein. Wir sahen 2 Fälle von Endocarditis lenta nach Abort.

Gelegentlich wird uns schon über Folgeerscheinungen von Embolien berichtet, sei es, daß Schmerzen in der Milz- oder Lebergegend, in den Nieren, Dünndärmen auf Infarktbildungen in den betreffenden Gefäßgebieten hinweisen, oder plötzliche starke Schmerzen in einem Bein auf Embolien peripherer Gefäße, daß Sehstörungen, hemiplegische Symptome und Sprachstörungen auf Embolie der Hirn- und Augengefäße hinweisen, und was der Komplikationen an Haut und inneren Organen mehr eintreten können.

Recht charakteristisch und wichtig ist auch die Angabe flüchtiger Gelenkschmerzen, wie sie von Jürgensen treffend beschrieb, die nicht mit starker Schwellung der Gelenke, dagegen mit weit verbreiteter Empfindlichkeit einhergeht, die sich über die Schäfte der Röhrenknochen ausdehnt. Vom echten Gelenkrheumatismus unterscheiden sie sich insbesondere durch das Fehlen der Schweiße und das gänzliche Versagen der Salicyltherapie, die der Hausarzt meist versucht hat.

Übereinstimmend weisen die meisten Autoren auf die so sehr häufige Geringfügigkeit der subjektiven Beschwerden im Gegensatz zum objektiven Befund hin. Meist sind die Kranken erstaunt, wenn sie im Bett bleiben sollen, behaupten wohl gar ganz gesund zu sein, wenn sie objektiv schon einen ernsten Zustand haben.

Befund. Herz. Im Mittelpunkt der Untersuchung wird meist der Herzbefund stehen. In vielen Fällen wird man sofort die ausgesprochenen Zeichen eines Herzklappenfehlers feststellen, besonders stark hebend, verbreitert und nach außen verlagert pflegt der Herzspitzenstoß zu sein in den Fällen eines alten Vitiums, dem sich die septische Endokarditis aufgepfropft hat. Umgekehrt kann man die Beobachtung machen, daß zum Beispiel die Zeichen einer Aorteninsuffizienz, diastolisches Geräusch, der schnellende Puls, lebhaftes Pulsieren der Carotiden im Anfang mit kaum nennenswerter Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels einhergehen, wohl ein Zeichen, daß das Myokard zunächst noch wenig in Mitleidenschaft gezogen ist. Auch Jungmann betont, daß hier, im Gegensatz zu den sogenannten alten Klappenfehlern oder den chronischen arteriosklerotischen oder luetischen Myokarditiden, die Zeichen schwerer Insuffizienz lange Zeit hindurch völlig oder fast völlig fehlen. Die klinisch erkennbaren Zeichen der Herzschwäche bestehen im allgemeinen in einer mehr minder hochgradigen, schon bei leichten Anstrengungen wachsenden Tachykardie, eventuell auch Arhythmie und vor allem in einer eigenartigen Dyspnoe und Polypnoe, einem Symptomenkomplex, wie er in ganz ähnlicher Weise bei akuten Myokardschädigungen im Gefolge der verschiedensten Infektionskrankheiten gesehen wird. Wie bei diesen ist übrigens auch die Reaktionsfähigkeit auf Digitalis sehr gering.

Über die Beteiligung der Herzklappen an der Erkrankung liegen zahlreiche Veröffentlichungen und Statistiken vor, die alle die besondere Bevorzugung der Aortenklappen durch die septische Form — im Gegensatz zur gutartigen Endokarditis — hervorhebt. Während Romberg bei 393 Klappenfehlern in

59% allein das Mitralostium, in 9% die Aorta, in 29% beide befallen sah, fand Geßler unter 33 Fällen von Endocarditis lenta 31 mal die Aorta beteiligt. Bei Morawitz (15 Fälle) war 9 mal die Aorta allein erkrankt. „Neben dem diastolischen Geräusch war häufig ein systolisches mit dem Punktum maximum über dem zweiten Intercostalraum rechts oder auf dem Sternum.“ 3 mal wird Mitralinsuffizienz, 3 mal Erkrankung der Aorten- und Mitralklappen angegeben. Curschmann hatte in 12 Fällen auch nur 3 reine Mitralfehler.

Cotton hatte unter 360 herzkranken Soldaten 58 subakute Endokarditiden, bei denen 35 mal die Aorta allein, 14 mal zusammen mit der Mitralis ergriffen war. Meine Umfrage ergab unter 310 Fällen 201 mal Aorten-, 157 mal davon Aorten- und Mitralbeteiligung. Nur in 19 Fällen waren andere Klappen betroffen. Lutembacher schildert eine Pneumokokkenendokarditis der Tricuspidalis mit systolischem Geräusch am Schwertfortsatz, Jiménez-Diaz eine Tricuspidalstenose bei rezidivierender Endokarditis. Im Gegensatz dazu findet Laache unter seinem Sektionsmaterial von 49 Fällen verschiedenartiger Endokarditis 4 mal die Aorten-, Mitral- und Tricuspidalklappen, 2 mal die letztere allein, 2 mal die Pulmonalklappen zusammen mit anderen betroffen.

Daß die Lokalisation klinisch oft schwer festzustellen ist, ist bekannt. Danielopolu und Enesco beobachteten ein diastolisches Mitralgeräusch bei starker Stenose. Rehfisch glaubt an das Vorkommen einer relativen Aorteninsuffizienz, bewiesen durch die Beobachtung eines diastolischen Geräusches mit Capillarpuls, das beides später verschwand. In dem schon einmal erwähnten Fall infektiöser Wandendokarditis mit hochgradiger Obliteration der linken Kammer von Lenoble und Quelmé bestand im Leben nur eine große Herzdämpfung mit venösen Symptomen, Embolien in Lunge, Gesicht, Leber, Nieren, dabei keine Geräusche. Amsler sah in 4 Jahren 16 Fälle chronisch rezidivierender Endokarditis der Mitral- und Aortenklappen mit autoptisch stärksten Klappenveränderungen, dabei keine Symptome der Klappeninsuffizienz. Nobécourt weist auf die Geringfügigkeit der Symptome bei akuter Endokarditis im Kindesalter hin, wo die Auskultation im Stich läßt. Das durch eine „funktionelle Mitralstenose“ erklärte Flintsche präsystolische Geräusch bei Aorteninsuffizienz ohne organische Veränderung an der Mitralis, dessen Erklärung Elias kürzlich durch einen autoptischen Befund stützen konnte, haben wir an der Klinik einmal beobachtet.

In einem Falle Murrays fand sich ein offener Ductus arteriosus, in dem, ebenso wie in der Arteria pulmonalis und im rechten Ventrikel, sich Auflagerungen befanden.

Milz. Die Milzvergrößerung, auf die schon Schottmüller hinweist, ist nach Jungmann stets zu finden, wenn man die Fälle länger beobachten kann. Im Aufnahmebefund unserer 41 Fälle ist eine palpable Milz nur 20 mal verzeichnet, häufig war nur perkutorisch eine Vergrößerung festzustellen, und die Milz wurde erst im Verlauf der Beobachtung tastbar. Auch Kastner gibt, wie viele andere Autoren, den Milztumor als konstantes Symptom an, das in der Hälfte der Fälle sogar ein Frühsymptom darstellte. Unter den 15 Fällen von Morawitz war 9 mal ein deutlich palpabler Milztumor, sonst perkutorische

Vergrößerung nachweisbar. Curschmann verweist besonders auf die diagnostische Bedeutung des palpablen Milztumors, da die reine Stauungsmilz meist nicht tastbar ist. Nach Lossen und Loening soll sich die Milz derber anfühlen als ein gewöhnlicher septischer Milztumor, was ich voll bestätigen kann. Doch so ungewöhnlich große harte und scharfkantige Milzen, wie sonst nur bei der Leukämie oder dem Bantischen Symptomenkomplex (Steinert in 2 Fällen, Morawitz), dürften doch nur Ausnahmen sein. Manchmal wird die Milz erst tastbar nach Abklingen der akuten Schmerzhaftigkeit nach einer Embolie dieses Organs.

Daß der Milztumor jedoch in einem großen Teil der Fälle nicht so ganz leicht nachweisbar ist, wenn nicht ganz besonders darauf gefahndet wird, dafür spricht, daß er gemäß meiner Rundfrage in 310 Fällen nur 158 mal festgestellt wurde.

Leber. Eine Lebervergrößerung ist gegenüber der Milz nicht ganz so häufig im Anfang zu finden. Nach Jungmann ist sie ebenfalls fast stets in erheblichem Grade vergrößert und oft intensiv schmerzhaft. Dieser Befund sei bei dem relativ guten funktionellen Zustand des Herzens und des Kreislaufs nicht in Parallele zu setzen mit dem der Stauungsorgane bei der gewöhnlichen Herzinsuffizienz und sei als Kriterium des infektiösen Krankheitsprozesses aufzufassen. In den späteren Stadien tritt selbstverständlich die Stauung für die zunehmende Vergrößerung der Leber immer mehr in Erscheinung.

Anämie. Meist schon bei dem ersten Anblick der Kranken fällt eine mehr oder weniger ausgesprochene Anämie ins Auge, die oft erstaunliche Grade erreicht. Die Hautfarbe wird als schmutzig graugelblich oder gelbgrünlich bezeichnet, „primelgelb oder schlammgrau“ (Murray), angeblich vielfach ganz ähnlich wie bei der perniziösen Anämie. Ich möchte glauben, daß die Perniciosa-Hautfarbe häufiger einen Stich ins Gelbliche hat als die Lenta. Weniger glücklich als dieser Vergleich scheint mir der des Blutbildes mit der perniziösen Anämie zu sein. Wenn auch dann und wann einmal eine äußerliche Ähnlichkeit bestehen mag, so ist doch unbedingt an der grundsätzlichen Verschiedenheit der Lentaanämie von der perniziösen festzuhalten. Man soll, insbesondere auch dem weniger auf Hämatologie eingestellten Allgemeinmediziner gegenüber, alles vermeiden, was geeignet ist das scharf umrissene und charakteristische Krankheits- und Blutbild der perniziösen Anämie zu verwischen und den Anschein zu erwecken, als könne es auch durch beliebige andere Infekte hervorgerufen werden. So sprechen Achard und Foix von dem in 2 Fällen maligner Endocarditis lenta beobachteten Bild der perniciösen Anämie.

Auch in meinen Fällen ging der Hämoglobingehalt einmal auf 35, einmal auf 26 herab, doch gerade bei diesen niedrigsten Hämoglobinwerten war der Färbeindex durchgehend unter 1. Auch ich habe unter 29 Fällen mit genauester Blutanalyse 4 Fälle mit etwas erhöhtem Färbeindex, 7 Fälle mit Färbeindex: 1, zum Teil auch mit Leukopenie, Lymphocytose und sogar Blutplättchenverminderung, wie dies für die perniziöse — im Gegensatz zur sekundären Anämie — die Regel ist; trotzdem soll man sich hüten von einem perniziosaähnlichen Blutbild zu sprechen, da die wichtigsten zytologischen Kriterien für dieses fehlen, und da die Entstehung dieses Blutbildes im Verlauf einer chronischen Sepsis wohl eine anders geartete ist, als im Verlaufe der Perniciosa, an deren in der Konstitution begründeten Genese wir festhalten müssen.

Wir fanden einen Hämoglobingehalt zwischen 70 und 90 11 mal, zwischen 40 und 70 14 mal, unter 40 4 mal. Der Färbeindex war 4 mal größer als 1,0 (1—1,3), 7 mal betrug er 1,0, 18 mal war er unter 1 (0,6—0,9). Die niedrigste von uns beobachtete Erythrocytenzahl betrug 1,5 Millionen, 15 mal war sie über 4 Millionen. Auch bei den niedrigsten Erythrocytenzahlen finde ich nur den Vermerk: „etwas Poikilocytose, keine Anisocytose" oder umgekehrt. Auch Polychromasie wird nur gelegentlich beobachtet, die verschiedensten Arten der kernhaltigen, wie Makro-, Megalocyten und Megaloblasten fehlen fast immer. Wie Jagić, so finden auch Lamezan, Cotton und andere das Bild der hypochromen, sekundären Anämie.

Die Leukocyten halten sich nach Morawitz meist zwischen 6000 und 8000. Übereinstimmend werden von den Autoren jedoch auch Leukopenie (Morawitz bis 3700, Cotton bis 1080), sowie Leukocytosen von infektiösem Typ gefunden. Lenhartz und Steinert fanden solche ausnahmsweise bis 24 000, ja bis 35 000.

Mein höchster Wert war 17 900, mein niedrigster 2500. Im übrigen fand ich Werte zwischen 2500 und 5000 17 mal, zwischen 5000 und 9000 6 mal, darüber 7 mal. Es überwiegen demnach bei mir erheblich die Leukopenien von zum Teil recht hohem Grade. Um einen Überblick über das weiße Blutbild zu geben seien einzelne Beispiele hier angeführt.

Fälle:	Leukocyten	Poly.	Lympho.	Gr. M.	Eos.	Mastzellen
1	16 680	63%	35%	—	2%	—
16	12 844	78%	17%	4%	1%	—
21	11 670	75%	17%	5%	3%	—
15	7 730	60%	34%	4%	1%	1%
19	7 180	45%	48%	2%	5%	—
25	4 500	71%	26%	2%	1%	—
35	2 550	70%	23%	5%	2%	—
22	4 420	52%	42%	6%	—	—

Wir ersehen daraus, daß eine Leukocytose zwar manchmal (Fall 16, 21) aber nicht immer (Fall 1) auf einer Polynucleose beruht, daß umgekehrt, die Leukopenie mit relativ hohen (Fall 25, 35) aber auch mit relativ niedrigen polynucleären Zahlen einhergeht, kurzum, daß wie in der Gesamtleukocytenzahl, so auch in der Leukocytenformel keinerlei Gesetzmäßigkeit festzustellen ist, Leukocytose, wie auch Leukopenie kann auf Kosten der Neutrophilen oder der Lymphocyten zustande kommen. Eine Linksverschiebung nach Arneth-Schilling konnte ich in 4 besonders untersuchten Fällen nicht finden (stabkernige 0, 1, 3 und 7%). Jungmann sah sie jedoch. Die Eosinophilen fehlen nur selten, gelegentlich sind sie leicht vermehrt, doch beobachteten wir nie über 5%. Deus berichtet über einen Viridansfall mit besonders starker Eosinophilie. Hatiegan sah 4 Sepsisfälle mit normalen oder fehlenden Eosinophilenzahlen tödlich verlaufen, zwei weitere zeigten 7,7% und 11,1% Eosinophile. Von Bittorf, Schilling und Heß wurden mit großer Regelmäßigkeit bei der Endocarditis lenta große Endothelien mit halbmondförmig an der einen Seite liegendem Kern gefunden, die verschiedene Zelleinschlüsse bergen können:

polymorphkernige Leukocyten, Lymphocyten, Plättchen, Erythrocyten. Sie stammen nach den Untersuchungen von Heß vom Orte der Blutentnahme und sind besonders im Ohrläppchenblut zu finden. Hier gelang es ihm histologisch Sprossungen verschieden großer blasiger Endothelien in das Gefäßlumen bis zur Knöpfchenbildung nachzuweisen. Morawitz zeigt, daß durch Reiben des Ohres ein Einstrom von Endothelien ins Blut stattfindet, so daß die Zahl der weißen Blutzellen sich verdoppeln kann. Eine Nachprüfung in einzelnen Fällen bestätigte mir dies.

Die Zahl der Blutplättchen wurde in 12 Fällen festgestellt. Einmal fanden sich 596 000, 7 mal ergaben sich Werte zwischen 100 000 und 250 000, 3 mal zwischen 80 000 und 90 000, einmal 30 000, also auch hier keine Regelmäßigkeit. Die zum Teil schon von früher bekannten neuerdings von mir ausführlich beschriebenen pathologischen Blutplättchenformen, wie sie sich besonders bei der Werlhoffschen Krankheit, regelmäßig bei Typhus und Malaria, gelegentlich auch bei anderen Krankheiten fanden, pflegen bei der Endocarditis lenta zu fehlen. Was ihre Zahl anbetrifft, so besteht wohl die Möglichkeit, daß eine hämorrhagische Diathese auf Grund hochgradiger Thrombopenie im Sinne Franks einmal gelegentlich auftreten kann, doch ist das wahrscheinlich eine Seltenheit. Vielmehr scheint eine Schädigung der Gefäße die von Frank beschriebene Endotheliosis haemorrhagica hier von größerer Bedeutung zu sein, doch darüber weiter unten mehr.

Morawitz fand das Rumpel-Leedesche Phänomen, das Auftreten von Hautblutungen bei 5—10 Minuten langer venöser Stauung am Arm, in 50% der Fälle positiv. Ich konnte es bei 5 Fällen 2 mal feststellen, dabei fanden sich Plättchenzahlen von über 200 000; die 3 negativen Fälle hatten 186 000, 131 000 und 83 200 Plättchen. Die Gerinnungszeit des Blutes fand ich in 5 daraufhin untersuchten Fällen normal.

Nieren. Über die Beteiligung der Nieren an unserer Sepsis lenta ist in den letzten Jahren mancherlei gearbeitet worden. Während Schottmüller die häufig vorhandene hämorrhagische Nephritis für toxischen Ursprungs hält, lehrte uns Löhlein die durch multiple Embolien von Glomeruluscapillaren entstehende hämorrhagische Herdnephritis kennen, die durch Zusammenballungen chemotaktisch schwach wirkender Bakterien bei chronischer ulceröser Endokarditis entstünde. Das charakteristische Merkmal ist, daß stets nur ein Teil der Glomeruli betroffen werden, andere völlig intakt seien. Schwere Funktionsstörungen und Veränderungen der Kreislauforgane fehlen gewöhnlich, außer, wenn der Prozeß „diffus" wird. So sei die Herdnephritis klinisch (Hämaturie) und anatomisch von allen Stadien echter diffuser Glomerulonephritis sicher zu unterscheiden.

Zur Lehre von der Herdnephritis nimmt George Baehr ausführlich in mehreren Arbeiten Stellung. Von 77 Fällen waren bei ihm nur 6 mal 60—90% aller Glomeruli betroffen, 9 mal fand sich Niereninsuffizienz mit akuter oder chronischer diffuser Glomerulonephritis, sonst stets herdförmige embolische Nephritis. Pathologisch-anatomisch sah er Epithelschwellung der befallenen Glomerulusschlingen, ferner eine Umwandlung der Glomeruli in homogene, fein granulierte Massen, schließlich Ersatz durch fibröses Gewebe. Er, wie Lichtwitz beschrieben Fälle diffuser herdförmiger Erkrankungen, wo die

Nieren von Kokkenembolien überschwemmt waren, und unter dem Bilde der subakuten hämorrhagischen Nephritis zum Tode führten. Volhard fand bei der Herdnephritis die Capillaren und Glomeruli oft strotzend voll Blut mit Übertritt des letzteren in Kapsel und Glomeruli. Er berichtet über zwei Fälle von Hyposthenurie und Polyurie, wo zahlreiche größere Infarkte zur „Verkleinerung" des Organs führten.

Neuerdings beschreibt Nonnenbruch aus größerem Endokarditismaterial 6 Fälle, bei denen nicht eine einfache embolische Herdniere bestand. Durch das Vorhandensein von reichlichem Eiweiß, sowie Funktionsstörungen (Hyposthenurie, Konzentrationsbeschränkungen, verminderte Ausscheidungen im Wasserversuch), erhöhtem Blutdruck und Rest-N waren schon rein klinisch mehr diffuse subakute Nierenprozesse wahrscheinlich gemacht. In 4 Autopsien wurden 2 mal extracapilläre, diffuse, subakute Glomerulonephritiden einmal mit, einmal ohne Herdniere festgestellt, einmal sah er eine intracapilläre diffuse Glomerulonephritis ohne Herdniere, und am meisten Interesse erweckt der Fall subakuter embolischer Herdniere mit Insuffizienz, bei dem alle zur diffusen Glomerulonephritis gehörigen Veränderungen fehlten, aber durch Embolie sehr zahlreicher Glomeruli das funktionierende Nierenparenchym derart eingeschränkt wurde — im Sinne der Päßlerschen experimentellen Ausschaltung großer Nierenportionen —, daß der Rest nicht zur Aufrechterhaltung der Funktion reichte.

Dabei müssen wir beachten, daß ein Teil der Nierenaffektionen nur auf Stauung beruhen kann, was schon Leube erwähnt (spärlicher salzreicher hochgestellter Urin mit wenig Eiweiß und hyalinen Zylindern). „Diese Albuminurie", sagt er, „ist zu unterscheiden von einer meiner Erfahrung nach bei Insuffizienz der Aortenklappen nicht gerade seltenen Albuminurie, welche von einer den Herzfehler auch in der Zeit der vollständigen Kompensation komplizierenden Nephritis herrührt."

Von den insgesamt 310 Fällen, die meine Statistik umfaßt, lagen nur 178 Nierenerkrankungen vor. Dabei fand sich aber 50 mal klinisch das Bild einer reinen Herdnephritis, 112 Fälle waren diffuse Glomerulonephritiden, der Rest von 16 Fällen betraf Infarktbildungen, Stauungs- oder toxische Albuminurien und dergleichen.

Betrachte ich allein die Rostocker Verhältnisse, so fanden sich unter meinen 41 Fällen 30 Nierenerkrankungen, davon sah ich 6 mal nur Albuminurie, 12 mal diffuse Glomerulonephritis, 12 mal nur Hämaturie, also scheinbar Herdnephritis. Eingehendere Funktionsprüfungen wurden in 19 Fällen vorgenommen, unter denen ich 5 mal eine Herdnephritis (11, 18, 25, 39, 41), 9 mal die diffuse hämorrhagische Form diagnostizierte (siehe Tabelle). Unter den ersteren bestand 4 mal keine, 1 mal geringe Albuminurie, der Wasserversuch war 2 mal überschießend, 2 mal verminderte Ausscheidung, die jedoch wegen der Neigung der Kranken zu Schweißbildung nicht voll zu verwerten ist, der Rest-N wurde nur 1 mal (Fall 11) untersucht und nicht vermehrt gefunden. In mehreren der klinisch als „Herdnephritis" imponierenden Fälle war bei der Sektion makroskopisch keine Veränderung an den Nieren festzustellen. Mikroskopische Nachkontrolle fand nur vereinzelt statt. Doch hat es den Anschein, als wäre es etwas gewagt, nun allein aus den Symptomen der Hämaturie mit keinem oder wenig Albumen und fehlenden Funktionsstörungen mit Sicherheit auf die typische durch Kokkenembolien hervorgerufene Herdnephritis zu schließen. Es kann

wohl gelegentlich dieses klinische Bild auch durch eine toxische Glomerulusschädigung geringen Grades und nicht ganz gleichmäßiger Verteilung hervorgerufen werden. Auf die Untersuchung dieser Frage wird künftig besonders unsere Aufmerksamkeit zu richten sein. Zunächst sei als Beispiel nur ein Fall kurz skizziert.

Fall 24. 30jähriger Schreiber mit Endocarditis lenta und Streptococcus viridans bietet folgenden Urinbefund: Albumen 0,5‰, Sediment: einzelne Leukocyten, Erythrocyten, Epithelien, keine Zylinder.

Autopsie: Nierendiagnose (Prof. Dr. Pol): Geringe Reizung der Glomeruli. Glomeruli groß, vielleicht etwas zahlreicher, Kapselraum ganz durch Glomerulus ausgefüllt. In den gewundenen Harnkanälchen keine abnormen Inhaltsmassen, keine Veränderungen im Interstitium, lediglich Hyperämie.

Wenn die alten Kliniker wiederholt betonen (Curschmann), daß bei Aortenfehlern so häufig eine hämorrhagische Nephritis zu finden sei, so hängt dies wohl eben damit zusammen, daß die damals nicht beachtete septische Komponente die Ursache desselben war, und daß diese schleichende Sepsis eben so oft zu Aortenfehlern führt.

Die diffusen Nephritisformen zeigen die bekannten Störungen der Niereninsuffizienz, wie sie aus der Tabelle 8 zu ersehen sind.

Zwei Fälle schwerer Niereninsuffizienz beschreibt auch Geßler. Aus der gelegentlichen Schwere der Niereninsuffizienz wird es erklärlich, daß auch eine Urämie bei der Endocarditis lenta — wenn auch selten — zur Todesursache werden kann. Baehr und Lande beschreiben dies in zwei von 77 Fällen, und Morawitz, Nonnenbruch, Dević, Dechaume machten ähnliche Beobachtungen. Es kommt dann zur Entwicklung einer Schrumpfniere (Baehr). Auch wir sahen 2 Fälle mit Urämie an der Klinik.

Haut. Besonders wichtig für die Diagnose sind ferner gewisse sofort bei der Untersuchung erkennbare Besonderheiten an den äußeren Bedeckungen. Das anämische Aussehen der Haut und ihre dabei oft ausgeprägt schmutziggraugelbliche oder gelbgrünliche Verfärbung wurde schon erwähnt. Wiederholt findet in der amerikanischen Literatur (Libman) eine bräunliche Färbung des Gesichtes bei Anämie der übrigen Haut Erwähnung. Doch ist mit diesen feineren Nuancierungen wohl nicht zu viel anzufangen, es handelt sich da um vieldeutige Symptome. In Stadien schon etwas fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Stauungsleber findet sich gelegentlich, wie bei allen derartigen Herzkranken, ein leichter Ikterus. Auch schon vor dessen Auftreten läßt sich dann im Urin Urobilin nachweisen, und nach Lipman auch im Serum angedeutet die verzögerte direkte Diazoreaktion wie bei abklingendem und beginnendem Icterus catarrhalis, als Zeichen einer funktionellen Leberschädigung. Botzian findet bei Herzinsuffizienz mit der van den Berghschen Methode 0,2—1,3 Bilirubineinheiten im Serum, bei hochgradiger Insuffizienz besonders des rechten Ventrikels noch höhere Werte, allerdings kann auch der Gesunde 0—1,5 Bilirubineinheiten aufweisen. Doch ist bei der Entstehung des Ikterus bei der Endocarditis lenta auch der septischen Komponente zu gedenken. Ihr widmet Bingold unter Aufrollung der modernen Ikterusfrage eine eingehendere Untersuchung. Ein Unterschied im Ikterus bei der aeroben und anaeroben Streptokokkensepsis ist nicht nachweisbar. Der Farbstoff, der die Hautfärbung bedingt, ist das Bilirubin, das in sehr starker Menge im Serum vorhanden sein kann.

Dabei scheint nach der morphologischen Blutuntersuchung kein Zerfall der Blutkörperchen in der Blutbahn selbst stattzufinden, wie das bei einem anderen Anaerobier, dem Fraenckelschen, der Fall ist. Doch bestand in den Bingoldschen Fällen keine Endocarditis lenta. Ich beobachtete bei dieser nur einige Male einen leichten Ikterus in Fällen mit Leberinfarkten oder starker Stauungsleber.

Tabelle 8.

Nr.	Name	Eiw.	Eryth.	Leuk.	Zylin.	Wasserverbr. Menge	Wasserverbr. Spez. Gew.	RR.	Rest-N. mg	Ödem
1.	Rosenbaum (18)	—	+	+	—	1500 1390	1005 1028	44/45	—	—
2.	Stoll (39) . .	—	+	+	—	2095	1002 1023	65/110	25,2	-
3.	Tracht (41) .	—	+	+	—	1605	1002 1023	45/100	39,6	—
4.	Ahrens (11) .	—	+	—	—	E 500 110	1025	—	33,6	—
5.	Völkert (25) .	Sp.	+	+ +	+	950	1000 1015	25/90	—	—
6.	Schink (2) .	1‰ Sp.	+ + +	+ +	—	E 1500 510	1021 1035	15/100	—	+ Thrombose
7.	Kruse (5) . .	$^{3}/_{4}$‰	+ +	+ +	+ +	—	—	55/100	47,6	—
8.	Töllner . . .	Sp.	+ +	+ +	—	1500 580	1004 1017	35/105	33	—
9.	Ernst Schulz (20)	Sp. 3‰	+ +	+ +	+	229	1005 1027	63/115	63	– schwitzt viel
10.	Udrian . . .	— Sp.	+ +	+	—	905	1001 1032	65/155	—	+
11.	Wulf (22) . .	+6‰	+	+	—	220	1024 1037	50/110	—	+
12.	Bruhn (36) .	$^{3}/_{4}$‰	+ +	+	+	428	1006 1010	30/100	40 44,8	+ - -
13.	Winkelmann (30)	$^{1}/_{4}$‰	+ + +	+	+	311	1007 1017	45/135	36,4	+ Beine
14.	Jähnke (38) .	+	+ +	+	-	795	1007 1024	80/150	—	—

Eine größere Bedeutung als der Ikterus beanspruchen die schon oben erwähnten Hautblutungen, für die nach dem Gesagten die Gefäßschädigungen toxischen Ursprunges in erster Linie verantwortlich zu machen sind. Außer den im strömenden Blute nachweisbaren, von dem Ort der Blutentnahme stammenden Endothelien (s. o.) weist insbesondere das Rumpel-Leedesche Phänomen (Blutaustritte nach 5 Minuten langer venöser Stauung), das nach Erwärmen des gestauten Armes (Frank) oft bei den Kranken positiv ausfällt, darauf hin. Auch die Prüfung der Gefäßfunktion nach Morawitz und Denecke zeigt manchmal eine Umkehrung der normalen Gefäßreaktion, indem bei plötzlicher vollständiger Abschnürung des Armes eine Eindickung des Blutes statt Verdünnung eintritt. Weiterhin spricht für die

Gefäßwandschädigungen der orthostatische Typ der Lokalisation der Blutungen (Jungmann).

Dieser Standpunkt der Genese der Blutung durch Gefäßschädigungen, die Lubarsch auch kürzlich anatomisch nachweisen konnte, ist neueren Ursprungs. Früher sah man sie sämtlich als mechanisch-bakteriell-embolischen Ursprungs an. Zum Teil trifft dies sicher zu, diese Art der Blutungen treten dann meist in vorgeschrittenen Fällen im Gefolge von Fieberschüben auf, die bei den Gefäßwandblutungen fehlen. Ghon schildert einen Fall hämorrhagischer Septicämie bei rekurrierender Endokarditis durch Streptococcus mucosus mit zahlreichen embolischen Blutungen, weiter auch beginnenden Abscessen der Haut, letztere übrigens auch in den Nieren und im Magendarmtractus. Wir haben dann die Blutungen als Teilerscheinung der als septische Hautmetastasen (Leschke) bezeichneten Veränderungen, die Jadassohn als infektiöse respektive toxische Dermatosen, W. Merk als Pyämide, Egon Fraenkel, der sich besonders um ihre Histologie verdient machte, als metastatische Dermatosen bezeichnet. Sie können, je nach Virulenz und Menge der Erreger und Empfindlichkeit der Haut, als Erythem, Quaddeln, Hämorrhagien, Erythema nodosum, Abscesse oder Pemphigus mit Epidermolyse auftreten. Fraenkel fand die Hautarteriolen oft dicht mit Streptokokkenembolien gefüllt, dabei zeigte sich keine Reaktion des umgebenden Gewebes, sondern es machte sich die toxische Wirkung der Kokken oft in ziemlicher Entfernung vom embolischen Herd an den verwaschenen Papillen oder der losgelösten Epidermis erkennbar. Staphylokokkenmetastasen führen demgegenüber meist zu einer erheblichen entzündlichen Reaktion des perivasculären Gewebes mit leukocytärer Infiltration und multipler Absceßbildung. Ein Erythema annulare wird nach Lendorff und Leine in typischer Weise bei der Endokarditis der Kinder bis zum 14. Lebensjahre beobachtet.

Von 407 Fällen meiner Rundfrage wird 75 mal über Hautblutungen berichtet. Sehr viel häufiger sind Blutungen aus der Nasenschleimhaut, Jungmann fand kleine Petechien fast in allen Fällen, stärkere Hämorrhagie in 18 von 97 Fällen. In Rostock sahen wir auch mehrere Male dem Erythema nodosum ähnliche Exantheme.

Einmal konnten wir bei einem wegen „Grippe" eingelieferten jungen Mann an beiden Unterarmen mehrere typisch gerötete nodöse Hautinfiltrate beobachten, zu denen sich ein von uns als Erythema exsudativum multiforme gedeuteter Ausschlag an den Handrücken, Streckseite der Grund- und Mittelglieder der Finger, ferner in Gesicht, Hals und behaarter Kopfhaut in der Umgebung beider Ohren gesellte. Es bestanden gleichzeitig auffallend dicke, fast walnußgroße, teilweise zusammenhängende, große Partien der Beugeseiten beider Unterarme einnehmende subcutane und offenbar auch muskuläre Infiltrationen mit darüber befindlicher intakter Haut. Sie waren ziemlich druckempfindlich und hinderten den Kranken anfangs fast an jeder Bewegung der Arme. Allmählich verschwanden die subcutanen Knoten vollkommen, so daß die Unterarme wieder bewegt werden konnten und die vorher unsichtbaren Armvenen deutlich hervortraten. Das Exanthem blaßte deutlich ab, verschwand aber nicht ganz. Die subfebrilen, zeitweise auch höheren septischen Temperaturen wollten nicht weichen, es stellte sich Anämie, ein Milztumor, leichter Eiweiß- und Erythrocytengehalt des Urins ein, sowie ein immer deutlicher werdendes systolisches Geräusch, so daß man, trotzdem alle Blutkulturen steril blieben, eine Sepsis lenta diagnostizieren mußte. Patient wurde weiterer Beobachtung entzogen. Hier waren die septischen Exantheme und Infiltrate, die nach Aussagen des Hausarztes schon gleich nach Beginn des Fiebers einsetzten, mit ein Frühsymptom.

Cotton sah Petechien in 73% seiner subakuten Endokarditiden, Erythema nodosum in 13%. Andere „septische Hautmetastasen“ als Blutungen und die beschriebenen Infiltrate scheinen bei der Endocarditis lenta kaum vorzukommen.

Von ähnlich großer diagnostischer Bedeutung, wie die Veränderungen der Haut können bisweilen die des Augenhintergrundes sein. Unter den hier bei Sepsis vorkommenden Befunden nennt Leschke die Retinopathia septica, womit er einfach rein toxische Hämorrhagien (Litten) und die weißen Rothschen Flecke zusammenfaßt. Letztere sollen aus gequollenen Nervenfasern und Körnchenzellen, zum Teil auch aus geronnenem Lymphexsudat bestehen (Litten, Kahler, Ichreyt). Außerdem finden sich gelegentlich kleinste umschriebene Metastasen durch Kokkenembolien (Axenfeld - Goh) mit und ohne entzündliche Reaktion des umgebenden Gewebes: circumscripte metastatische Retinitis (Herrenheiser, Leber, Axenfeld, Goh, Ichreyt, Grunert, Kahler, Saenger - Wilbrand - Krückmann).

In Rostock waren 5 mal Augenhintergrundsveränderungen, meist Hämorrhagie, vereinzelt Ödem augenärztlich festgestellt. Einmal wurde eine rechtsseitige Stauungspapille bei linksseitiger Hemiplegie gefunden. Die Umfrage ergab 23 mal Augenhintergrundsbefund, davon allein aus Altona 15 bei 26 Fällen. In der Hisschen Klinik wurden 3 Netzhautembolien bei 97 Fällen registriert. Auch die Arteria centralis retinae kann gelegentlich embolisch verschlossen werden. Mohr und Böhm beschäftigen sich eingehend damit und zählen 14 Fälle mit totalem, 34 Fälle mit inkomplettem doppelseitigen Verschluß auf mit ausführlichen Literaturangaben.

Neuerdings wird auf das häufige Vorkommen von Trommelschlägelfingern aufmerksam gemacht. Cotton verwertet sie diagnostisch und sah sie „in allen Fällen, in denen darauf geachtet wurde“. Jungmann fand sie ebenso wie Trommelschlägelzehen in wechselnd starkem Grade im Verlauf der Erkrankung ausgebildet, fast regelmäßig, jedoch unabhängig von der Stärke der Stauungserscheinungen, mit denen sie wohl ursächlich nichts zu tun hat. Auch Murray sah sie meistenteils. Mit so großer Regelmäßigkeit konnte ich sie in meinen Fällen, auch seitdem ich besonders darauf achtete, nicht feststellen. Dabei muß ich zugeben, daß die Entscheidung, was als Trommelschlägelfinger anzusehen sei und was nicht, oftmals nicht ganz leicht ist. Die Uhrglasform der Fingernägel findet sich wohl auch sonst physiologisch.

Fieber. Eins der wichtigsten diagnostischen Merkmale stellt der Fieberverlauf dar. Nur vereinzelt verläuft die Endocarditis lenta fieberfrei. So sah Cotton einen unter 58 Fällen, ich keinen unter meinem Material. Auch insofern scheint sich das Krankheitsbild gegenüber dem Schottmüller 1910 zugrunde liegenden geändert zu haben, als der von ihm als typisch beschriebene subfebrile Verlauf nicht mehr in dem gleichen Maße die Regel darstellt wie früher, wie sie auch Heubner in seinen „langdauernden Fieberzuständen unklaren Ursprungs“ beschreibt. Die von Fraentzel geschilderten „erratischen“ Schüttelfröste sah auch E. Maixner schon bei der Lenta. Die Einteilung der Endocarditis lenta Gerhardts nach dem klinischen Verlauf in 4 Hauptformen 1. septische akute, 2. chronisch mehr subfebrile, 3. pseudo-rheumatische, 4. nur mit Herzinsuffizienz einhergehende kann ich nicht besonders glücklich finden, da kein einheitliches Einteilungsprinzip vorherrscht, da ferner die Typen wohl nur selten rein bestehen und schließlich diese Einteilung weder für Prognose

noch Therapie nennenswerte Vorteile bietet. Es mag im allgemeinen stimmen. daß die mit stürmischen Temperaturen verlaufenden Fälle, die auch geringe Organveränderungen (Milz- und Lebervergrößerung) zeigen, schneller zum Tode führen, doch sah ich unter anderem den Fall eines Kollegen (Fall 16), vollständig kompensierte Mitral- und Aorteninsuffizienz, seit einem Typhus 1912 bestehend, bei dem seit Februar 1922 schleichend die rekurrierende Endokarditis einsetzte. Allmählich kamen hohe septische Temperaturzacken, die nur gelegentlich mit Schüttelfrösten einhergehen und mit nur ganz kurzen Unterbrechungen bis zum Tode Anfang März, also ein volles Jahr fortbestanden. Jochmann, Steiner, Kastner, Leschke, Jungmann beschreiben schon Fälle, bei denen die Temperaturen in verhältnismäßig kurzer Zeit abklangen, andere mit dauernd hoher Continua ähnlich wie bei Typhus, dann septische mit Schüttelfrösten und steilen Intermissionen, genau wie bei der akuten Streptokokkensepsis. Gerade die protrahierteren Fälle können im Laufe der Zeit nacheinander alle möglichen Fiebertypen darbieten, steile Eintagsfieber, rekurrensähnliche Fieberperioden mit ebensolchen fieberlosen Intervallen (Jungmann), schließlich ganz oder fast fieberfreie Zeiten.

Ebensowenig, wie der Temperaturablauf, zeigt auch der Puls eine strenge Gesetzmäßigkeit. Meist ist er leicht beschleunigt und labil, mitunter dikrot. Cotton findet ihn im Mittel 88—110. Bei 10 Kranken mit einer durchschnittlichen Pulszahl von 135 bestand nach Steigen von 40 Stufen hinauf und hinunter im Mittel 181, nach 2 Minuten wieder 137. Auch Blutdruckswerte sah ich zwischen 70 und 175 mm Hg. Sie wurden zum Teil durch die Nierenerkrankung mit beeinflußt.

Embolie. Mehrfach erwähnt wurde schon die Bedeutung der Embolie für viele Krankheitserscheinungen, bei der durch zahlreiche feine Partikel (Kokkenhaufen) die Nieren (Herdnephritis) nach anatomischen Befunden (Jungmann, Murray) auch der Herzmuskel (Herzinsuffizienz), die Haut (septische Hautmetastasen), das Auge und andere Organe geschädigt werden können. Aus den Befunden bei der Herdnephritis leitet Gerhardt ab, daß, da die Nierenarterien kaum mehr Embolien als andere Gefäße erhalten werden, der ganze Körper von solchen mikroskopisch kleinen Embolien durchsetzt wird, daß aber in der Regel nur geringe oder keine schädlichen Folgen daraus erwachsen. Zu mehr alarmierenden Zwischenfällen geben die Embolien durch gröbere Partikel der besonders bei protrahierten Fällen massigen Klappenefflorescenzen Anlaß bei einem durch vielfache Remissionen unterbrochenen, schubweisen Verlauf. Sie führen besonders häufig zu Infarktbildungen der Milz und Niere, die an den plötzlich auftretenden Schmerzattacken zu erkennen sind.

In einem meiner Fälle (16) traten mit fast automatischer Sicherheit stets am Tage nach intracutaner Vaccineapplikation heftige kolikartige Schmerzattacken mit Brechreiz und verhaltenem Stuhl und Winden auf, die ich mir mangels anderer Erklärung als embolische Prozesse an den Darmgefäßen deutete. In einem anderen Falle wurde erst bei der Sektion eine Schleimhautembolie durch Ekchymosen in der Schleimhaut des Colon ascendens nachgewiesen, ohne daß diesbezügliche klinische Symptome bei dem schon schwer kranken Manne in Erscheinung getreten waren. Unser Fall 22 hatte ausgedehnte septische Blutungen in der Schleimhaut des Magendarmkanals.

An den serösen Häuten werden bei der Autopsie nicht allzuselten multiple septische Blutungen gefunden.

Die Embolien der Haut wurden oben schon eingehend erörtert, ebenso wie die am Auge zu beobachtenden.

Nicht allzuselten kommen Lungenembolien mit der Bildung zum Teil erheblicher hämorrhagischer Infarkte vor, die mit Hilfe des Sputumbefundes und der sonstigen Erscheinungen unschwer zu diagnostizieren sind.

Was für Veränderungen der geschilderten Art oftmals vergesellschaftet vorkommen, möge an Fall 22 skizziert werden:

27jähriger junger Mann bemerkte seit Oktober 1921 leichte Schmerzen und Anschwellungen der Beine. Nach Schonung Besserung, doch wurde er immer schwächer. Seit Januar 1922 Kurzluftigkeit, Februar Husten, stärkere Schwellung des Leibes und der Beine, Einlieferung März 22. Ausgedehnte postscabiöse Pyodermie, Aorteninsuffizienz, hochgradige Dekompensation. Im Blut: Staphylococcus pyogenes albus. Exitus: 11. 5. 1922. Anatomische Diagnose (Dr. Anders): Rekurrierende Thromboendocarditis ulcerosa polyposa aortica mit relativer Stenosierung des Aortenlumens. Hochgradige Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels, in geringem Grade des rechten Ventrikels. Thrombus im linken Herzohr.

Septische Milzschwellung, alte mit dem Zwerchfell verwachsene Infarktnarbe in der Milz. Beiderseitige hämorrhagische Glomerulonephritis. Fibrinös-hämorrhagische Pleuritis links mit Kompressionsatelektase der linken Lunge und großen frischen hämorrhagischen Infarkten in beiden Unterlappen. Septische Blutungen in der Schleimhaut des Magendarmkanals. Chronische Stauungsfettleber.

Wohl recht selten sind Embolien der Extremitäten mit Gangrän. Cotton sah Embolien größerer Gefäße in 13%. Achard und Rouillard 2 Fälle mit Nierenembolie, einen des linken Arms, einen des rechten Beins, eine Hirnembolie. In 407 Fällen habe ich nur einen selbstbeobachteten Fall.

23jähriger Arbeiter erkrankte August 1920 an Typhus, 3 Wochen im Provinzkrankenhaus behandelt, dann „geheilt" entlassen. 4 Tage später traten heftige Schmerzen im linken Bein auf. 1. 10. Klinikaufnahme. Das linke Bein konnte kaum selbständig bewegt werden. Schwäche, Husten, Nachtschweiße, Blässe und Cyanose. Mitralinsuffizienz und Aorteninsuffizienz. Das linke Bein liegt in Außenrotation und leichter Beugestellung. Am Oberschenkel Haut über den großen Gefäßen etwas gespannt, nicht gerötet, starke Druckempfindlichkeit. Leichtes Ödem der Knöchel- und Fußrückengegend beiderseitig. Die 4. Zehe links zeigt Gangrän des Endgliedes, 3. und 5. Zehe beginnende Gangrän. Fußpulse rechts deutlich, links nicht fühlbar. Vorübergehend fleckiges, juckendes Exanthem beider Handrücken, das in der Bettwärme besonders zum Vorschein kommt. Fast allnächtlich Nasenbluten. Starke Kopfschmerzen. Im Blut und Urin Streptokokken positiv. 6. 11. plötzlich Schmerzen im linken Unterkiefergelenk, die nach 5 Tagen verschwinden. Exitus 2. 12. 20.

Anatomische Diagnose (Prof. Hueck): Chronisch rezidivierende ulcerierende Endokarditis an der Mitralis und Aorta mit hochgradiger Erweiterung aller Herzabschnitte, Verdickung, Schwielenbildung und Verfettung des Herzmuskels.

Multiple embolische Thrombose und Infarktbildung älteren und jüngeren Datums in Milz, Nieren, links obturierende Thrombose in der Arteria femoralis und der Arteria profunda femoris. Gangrän der 4. Zehe. Chronische Stauungsinduration der inneren Organe, vor allem der Lungen, mit ausgedehnten Stauungsblutungen und multiplen frischen pneumonischen Herden in beiden Unterlappen. Multiple embolische Abscesse in beiden Nieren. Diffuse hämorrhagische Glomerulonephritis.

Aneurysmen. Oft sind es nicht die Embolien selbst, die zu den klinischen Symptomen führen, sondern erst sekundär durch Kokkenembolien an Blutgefäßwänden erzeugte Aneurysmen. Ponfick beobachtete sie 1873 als erster und deutete sie als traumatische Gefäßwandverletzungen durch Embolie

von Kalksplittern. Eppinger wies 1887 ihre Entstehung durch mykotische Wandzerstörung im Anschluß an Kokkenembolie nach. Später gab Benda auch die Möglichkeit einer Entstehung durch Embolie der Vasa vasorum an. Es entstand allmählich eine größere Kasuistik, doch seien nur einige wichtigere Arbeiten erwähnt. Simmonds schildert 1901 7 Fälle von Hirnblutung (4 mal mit, 3 mal ohne Aneurysmenbildung) bei jüngeren Individuen ohne Gefäßkrankheit mit rekurrierender verruköser Endokarditis.

Tritt in einem solchen Falle eine Hemiplegie auf, so solle man zunächst stets an embolische Erweichung denken. Sprächen die Symptome für Hämorrhagien, so beruhe diese bei ulceröser Endokarditis meist auf Gefäßruptur, bei protrahiertem Verlauf auf Aneurysmenbildung eventuell mit anschließender Ruptur.

Lindbom veröffentlichte 1914 ein Aneurysma der Arteria lienalis und eins der Arteria iliaca communis sinistra. Er führt eine größere Anzahl rupturierter Aneurysmen der Bauchgefäße aus der Literatur an. Aneurysmen der Aorta sah schon Eppinger, Simmonds, Mc Crae, Gambaroff, Babinski, Neuber, Hirnaneurysmen sind von Ponfick, Eppinger, Fahr, Hamburger Wilke, Achard und Rouillard, Geßler, Morawitz beschrieben. Letzterer sah ein Aneurysma der Arteria poplitea, eines der Arteria basilaris cerebri, das geplatzt war und durch Atemlähmung zum Tode führte, und eines 5 cm unterhalb der Ellenbogenbeuge.

Reinhold beobachtete die Entwicklung eines Aneurysmas an der Carotis interna am Halse im Anschluß an eine embolische Hemiplegie, ferner ein Aneurysma der linken Arteria ulnaris, einmal autoptisch ein Aneurysma der rechten Arteria hypogastrica als Ursache heftiger, im Leben nicht geklärter Leibschmerzen. Murray berichtet von einem mykotischen Aneurysma eines Astes der Arteria pulmonalis.

Meine Statistik ergibt unter 407 Fällen 5 Aneurysmen, unter anderem 1 Aneurysma der Arteria bronchialis, 1 der Arteria poplitea sinistra.

Ich beobachtete in einem Fall die Entstehung eines Hämatoms an der Innenseite des rechten Oberschenkels, das vielleicht durch ein rupturiertes Aneurysma der Arteria femoralis erklärt werden könnte.

Hirnsymptome, meist Hemiplegien, traten in 34 Fällen auf, 6 Fälle wurden in Rostock beobachtet, 4 mal kurz vor dem Exitus, 2 mal direkt als Frühsymptom, das die Kranken zum Arzt führte.

Ein besonders interessantes Bild bot Fall 35 dar:

40jähriger Schweizer machte 1906 einen Gelenkrheumatismus (3 Monate) durch, der in den folgenden Jahren einige Male rezidivierte. Ein Herzfehler wurde nicht festgestellt. 1916—1919 g. v. Feld. Seit November 1921 Frösteln. Husten. 19. 11. Erbrechen, abends Schwellung der Füße, Atembeschwerden, Herzklopfen. Aufnahme 21. 11. Ausgesprochene Mitralinsuffizienz, große Blässe, subfebrile Temperatur, Milzschwellung, in der linken Tonsille eitrige Pfröpfe. 16. 12. Tonsillektomie. 28. 12. starke Kopfschmerzen, nachts Schüttelfrost, anschließend Nackensteifigkeit, Somnolenz. Augenhintergrund: rechts Stauungspapille und Hämorrhagie, links Papille etwas weniger prominent.

Im Blute hämolytische Streptokokken. Exstirpierte Tonsille: Staphylokokken, Pneumokokken, Micrococcus catarrhalis, Spirochäten und fusiforme Bacillen.

13. 1. 22. Ptosis rechts, Parese des Musculus rectus superior dext. (Doppelbilder).

15. 1. Komplette rechte Oculomotoriuslähmung, rechtes Auge nach rechts oben außen verlagert, Pupille maximal erweitert.

21. 1. Links Lähmung des Lippenfacialis.

24. 1. Parese des linken Arms, Schwäche des linken Beines, Reflexe gesteigert, Fußklonus, kein Babinski.

30. 1. Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit haben nachgelassen, Lähmung des linken Armes und Beines zugenommen, Tonus daselbst herabgesetzt, Reflexe gesteigert, keine Babinski.

31. 1. Benommenheit, Urinabgang.

4. 2. Exitus.

Anatomische Diagnose (Prof. Pol): Rekurrierende verruköse Endokarditis, Mitralinsuffizienz, Dilatation und Hypertrophie des linken und rechten Herzens, Myokardschwielen. Allgemeine Stauung. Chron. infekt. Milzschwellung, Milzinfarkte, Niereninfarktnarbe. Beginnende Bronchopneumonie beider Unterlappen.

Niere mikroskopisch: Zustand nach Glomerulitis.

Gehirn: Der Längsblutleiter ist leer. Die Basalgefäße klaffen etwas, ihre Wand ist rigide. Am Abgang der Arteria cerebri post. von der Arteria basilaris findet sich ein kleinhaselnußgroßes, durch einen Thrombus verschlossenes sehr festwandiges Aneurysma (Abb. 1). Der lateral von ihm liegende Nervus oculomotorius dexter ist säbelscheidenförmig platt gedrückt. In der Umgebung finden sich zahlreiche kleine, teils frische, schwarzrote, teils bereits braunrote ältere Blutungen in der Arachnoidea.



Abb. 1 zu Fall 35 (S. 457). Haselnußgroßes, durch einen Thrombus verschlossenes sehr festwandiges Aneurysma am Abgang der Art. cerebri post. dext. von der Arteria basilaris.

Der N. oculomotorius dext. ist säbelscheidenförmig platt gedrückt.

Wir haben es also mit einer typischen Hemiplegia alternans superior zu tun, erzeugt durch ein Aneurysma der Arteria basilaris dextra, das eine Kompression auf den rechten Oculomotorius und Hirnschenkelfuß ausübte. In anderer Weise kam die auch sub finem vitae eintretende Hemiplegie in Fall 34 zustande. Dabei stellte sich bei der Sektion noch als Rarität eine partielle Herzmuskelnekrose heraus.

Fall 34. 41 jähriger Kutscher erkrankte März 1921 an „Malaria", doch keine Parasiten gefunden. In dem Sommer 3 mal 2—4 Wochen bettlägerig; bei geringster Tätigkeit Fieber, Atemnot, Herzklopfen, Gewichtsabnahme. Öfter nachts heftige Schmerzen am Kopf. Seit März 1922 Anschwellung der Füße. Einlieferung 5. 10. 1922. Systolische und diastolische Geräusche. Im Blut Diplo-Streptokokken nachgewiesen. Präcipitinreaktion mit Streptokokkenextrakt positiv. Subjektiv bei Ruhe beschwerdefrei. Häufig Nasenbluten. Beiderseits am knorpligen Septum Schleimhautdefekte, rechts borkig belegt, links leicht blutend.

24. 4. nachts $^1/_2$12 Uhr Schweißausbruch, Kopfschmerzen, Facialisparese links, einige Zeit später Lähmung des linken Armes, 20 Minuten später des linken Beines. Später nochmals Erbrechen und Schweißausbruch. Keine Sprachstörung, Sensorium erhalten.

Blutdruck 95 : 60 mm Hg. Urin: Eiweiß $^1/_2$‰, Erythrocyten und granulierte Zylinder.

Am nächsten Tag beschleunigte Atmung, Zähneknirschen, Pyramidenbahnsymptome rechts stark positiv. Dissoziierte Augenbewegungen. Exitus.

Anatomische Diagnose (Dr. Anders): Thromboendocarditis ulcerosa polyposa aortica mit hochgradigster Stenosierung des Aortenlumens und frischen endokarditischen Auflagerungen auf den Mitralsegeln. Hochgradige Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels. Verlegung der aneurysmatisch ausgebuchteten Abgangsstelle der Arteria coron. sin. durch die thrombotischen Massen mit sekundärer frischer anämischer Nekrose des Herzmuskels im oberen Bereich des Kammerseptums (s. Abb. 2).

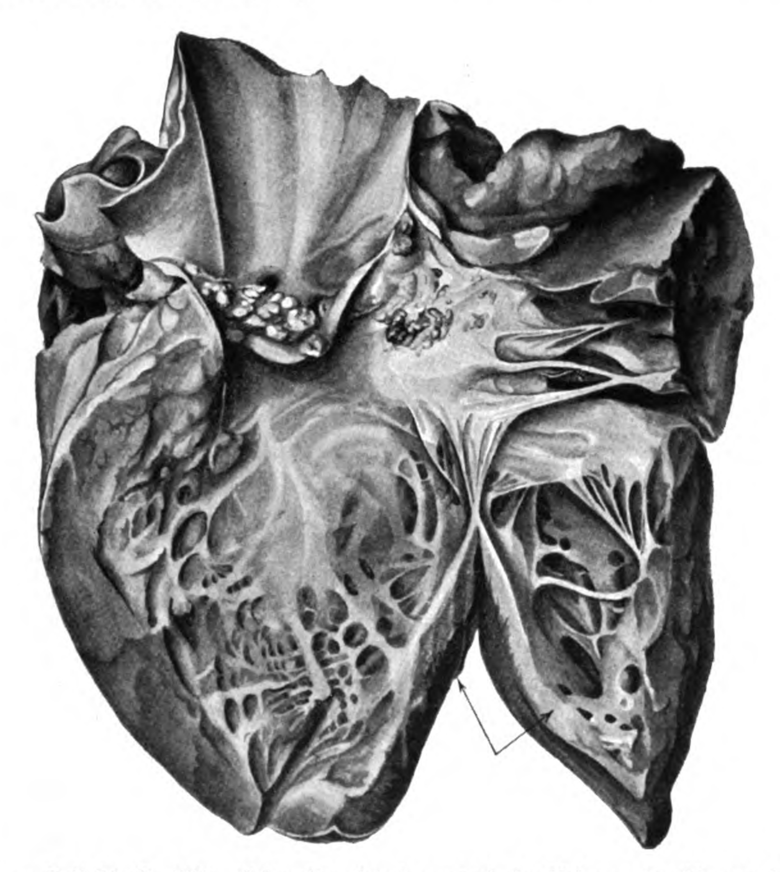


Abb. 2 zu Fall 34 (S. 458). Sekundäre frische anämische Nekrose des Herzmuskels im oberen Bereich des Kammerseptums infolge Verlegung der aneurysmatisch ausgebuchteten Abgangsstelle der Art. coronaria sin. durch thrombotische Massen.

Älterer Milzinfarkt bei ausgesprochen septischer Milz.

Multiple septische und subpleurale Blutungen beiderseits. Konfluierende bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen. Ödem und Emphysem der Lungen.

Hämorrhagische Glomerulonephritis mit Schrumpfungsherden in der Rinde.

Multiple Blutungen in der Magenschleimhaut. Stauungsfettleber. Gehirnbefund (gekürzt): Hirnwindungen beiderseits maximal abgeplattet. Spannungsgrad rechts wesentlich stärker als links. Hirnrinde links: Frontal- und Parietallappen zeigt hellbräunlichen Farbton. Rechts Parietallappen; diffuse Imbibition mit Blutfarbstoff. In den Maschen der Pia finden sich große Mengen schwarzroten Blutes. Bei Herausnahme des Gehirns reißt auf der Höhe des Parietallappens die weiche Gehirnhaut ein, ebenfalls die

darunter befindliche außerordentlich dünne Gehirnrinde. Die ganze rechte Hemisphäre rückwärts von der Zentralfurche ist in einen mit Flüssigkeit angefüllten schwappenden Sack verwandelt.

Außer den Hemiplegien, die, wie wir an diesen beiden Beispielen sahen, auf mannigfache Art zustandekommen können, beobachteten wir noch Erkrankungen der Meningen. Jungmann sah in seinen Fällen 2 mal hämorrhagische Meningitis. Auch wir machten in 2 Fällen bei starken Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit die Lumbalpunktion und förderten sanguinolenten Liquor zutage, dessen Eiweiß- und Zellgehalt stark vermehrt war bei nur geringer Druckvermehrung. In beiden Fällen gingen die meningitischen Symptome zurück, bald danach trat Exitus aus anderer Ursache ein.

Ein Fall jedoch zeigte einen so eigenartigen Verlauf, daß er es verdient, kurz beschrieben zu werden.

Fall 14. 22jähriger Unteroffizier erkrankte im Februar 1922 mit Kopfschmerzen und Fieber, das remittierend und intermittierend bis 40,8 ging. Zeitweise typische Malariakurve, Plasmodien stets negativ. 21. 3. vorübergehende Schwellung des rechten Handgelenks. Im Blut Streptokokken nachgewiesen, desgleichen 24. 3. Einlieferung 31. 5. 1922. Herzkonturen kaum verändert, systolisches Geräusch am deutlichsten am oberen Teil des Sternums hörbar. Behandlung mit Autovaccine, Befinden gebessert. Ende August zunehmende Kopfschmerzen, etwas Nackensteifigkeit.

		Anfangsdruck	Menge	Enddruck	Zellg.	Nonne-A.	Eiweiß
Lumbalpunktion:	10. 8.	110 mm	9 ccm	50 mm	608	+	14 Str.
	21. 8.	90 mm	8 ccm	40 „	314	++	20 „
	29. 8.	110 mm	25 ccm	0 „	1525	++	60 „

Sediment: Leukocyten und Lymphocyten; Kulturen steril.

	Anfangsdruck	Menge	Enddruck	Zellg.	Nonne-A.	Eiweiß
5. 9.	170 mm	22 ccm	30 mm	770	+	40 Str.

Dauernd intracutane Autovaccinebehandlung.

Blutkulturen, früher mehrfach positiv, blieben nun stets steril.

Nach Überstehung des zeitweise sehr schweren Zustandes mit hohem Fieber tritt Besserung ein. Patient wird fast fieberfrei, es treten nur noch alle 5—19 Tage einzelne hohe Fieberzacken auf. Ab 15. 11. dauernd fieberfrei, am 25. 12. in Rekonvaleszenz entlassen. Eine von ihm am 5. 6. in guter Handschrift abgefaßte Karte besagt, daß es ihm gut geht, nur zeitweise leichte Herzbeschwerden bestehen; Denkvermögen kaum beeinträchtigt, Gang noch unbeholfen.

Wir haben also hier einen Fall überaus chronisch verlaufender, aber anfangs mit stürmischen Temperaturen einhergehender Sepsis mit einer einige Wochen dauernden klinisch außerordentlich schweren Meningitis vor uns. Trotzdem unter unbeirrt fortgesetzter Autovaccinebehandlung allmählich langsame Besserung und „Heilung". Man kann einwenden, daß der Herzbefund dauernd ein relativ geringer gewesen ist, es bestand eigentlich nur ein systolisches Geräusch. Deshalb wird man hinter die Diagnose „Endocarditis lenta" hier ein Fragezeichen setzen müssen. Immerhin schien mir der Fall im Rahmen unseres Gebietes von besonderem Interesse.

Henry Claude und P. Dury berichten über einen ähnlichen Fall von Endocarditis lenta mit rezidivierenden Meningitissymptomen und Leukocyten im Liquor. Sie unterscheiden: 1. Endokarditis unter dem Bilde einer zentralen Erkrankung, 2. flüchtige neurologische Symptome im Verlauf der Endocarditis lenta auf embolischer Grundlage.

Es bleibt schließlich zu registrieren, daß wir auch zweimal Thrombosen der Beinvenen beobachteten.

Bei der Viridansinfektion können auch Ergüsse in den serösen Höhlen im Vordergrund stehen. So beschreibt Deus einen solchen Fall, der außerdem mit großem Milztumor, Nephritis und besonders starker Eosinophilie einhergeht.

Eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Endocarditis lenta spielen begleitende Gelenkentzündungen, die gelegentlich eine große Ähnlichkeit mit dem eigentlichen Gelenkrheumatismus zeigen können. Schon Schottmüller weist auf sie hin, doch soll dieser zu viel schwereren Krankheitserscheinungen und zu heftigeren Gelenkaffektionen als die Endokarditis führen. Die prompte Salicylwirkung entscheide für Gelenkrheumatismus, und schließlich sei für die Endokarditis der positive Bakterienbefund ausschlaggebend, der beim Gelenkrheumatismus stets fehle.

Auch an dieser Stelle muß ich nochmals auf die treffliche Schilderung atypischer Gelenkrheumatismusformen von Jürgensen hinweisen, der ihre Abweichungen vom echten Gelenkrheumatismus so gut charakterisiert, ohne sich noch über ihre Sonderstellung recht klar zu sein, und die Geringgradigkeit der Gelenksymptome, Ausbreitung der Schmerzhaftigkeit auch auf die Nachbarschaft der Gelenke, Fehlen der Schweiße, Nutzlosigkeit der Salicylsäure, dazu sich häufendes Auftreten der Endokarditis mit sicher lebensbedrohendem Verlauf hervorhebt. Diese Fälle von „Gelenkrheumatismus" mögen es auch gewesen sein, bei denen Schürer z. B. den Viridans im Blute fand. Auch Rolly weist auf die Ähnlichkeit der Gelenksymptome beider Erkrankungen hin.

Jungmann fand in 25 seiner 97 Fälle Gelenkschmerzen in der Anamnese. Meine Patienten klagten zum Teil über „Schmerzen in den Beinen", „Muskelrheumatismus", ausgesprochene Gelenkschmerzen kamen nur vereinzelt vor. Doch in einem sonst typischen Falle traten die Gelenksymptome so in den Vordergrund, daß ich glaube, diesen charakteristischen Verlauf kurz skizzieren zu müssen.

16jähriges Mädchen hatte 1918 Gelenkrheumatismus und Chorea (7 Wochen), 1919 Pleuritis sicca. Damals wiederholt kleine Attacken von Gelenkrheumatismus (je 2 bis 3 Wochen), dasselbe 1921 im Anschluß an Angina in verstärktem Maße. Am 31. 4. 1923 setzten erneut Schmerzen in Knien, Knöchelgelenk, Ellenbogen, Handgelenken ohne Angina in wechselnder Stärke ein, zunehmende Mattigkeit, gelegentlich bläuliche Flecke an den Füßen, flache rote Knoten in der Haut der Unterarme, zeitweise Fieber, Kopfschmerzen.

Aufnahme 15. 6. 1923. Kräftig gebautes sehr blasses Mädchen, leichte Cyanose. Ausgebildete Zeichen der Mitralinsuffizienz, Aorta klinisch frei. Aus beiden Tonsillen lassen sich eitrige Pfröpfe exprimieren. Fußsohle rechts einzelne linsengroße Petechien. Innenseite des linken Knöchels zeigt etwas Schwellung und Druckempfindlichkeit, dabei gute Beweglichkeit, sonst Gelenke frei. Deutlicher Milztumor, Temperaturen unregelmäßig, bis 38 Grad. Urin: Eiweiß schwach +. Sediment: vereinzelte Leukocyten, Erythrocyten. Den 18. 6. morgens Erbrechen. Schmerzen im Grundgelenk des rechten Daumens und im linken Ellenbogen. Beweglichkeit gut, Schmerzen nur bei extremer Beugung. Keine Schwellung sichtbar.

20. 6. Schmerzen im linken Fußgelenk besser, heute Schmerzen im linken Knie. Auf der Streckseite des rechten Unterarms 3 flache, etwas gerötete, intracutane Infiltrate, ähnliche Gebilde angedeutet auch links. 23. 6. die Infiltrate sind verschwunden. Etwas leichter Schmerz im rechten Kniegelenk und Schulter. 24. 6. Schmerzen im rechten Fußgelenk. 25. 6. Schmerz im rechten Handteller in der Gegend des Daumenballens. Finger können nicht ganz gestreckt werden. Rötung und Infiltration der Haut. Im Blut bei der 3. Kultur Streptococcus viridans gefunden. Tonsillektomie.

Tonsillen. Ähnlich wie beim Gelenkrheumatismus sollen auch bei der Endocarditis lenta Erkrankungen der Zähne, der Mundschleimhaut, besonders auch der Tonsillen ätiologisch in wichtiger, oft entscheidender Weise beteiligt sein. Darauf wurde bereits in der Pathogenese der Endocarditis lenta genauer eingegangen. Jedenfalls wurden an unserer Klinik mit besonderer Sorgfalt in jedem Falle die Tonsillen untersucht, meist auch noch von spezialistischer Seite. Während nun in 7 Fällen anamnestisch einmalige oder rezidivierende Angina angegeben wurde, fanden wir in 16 meiner 41 Fälle deutliche Veränderungen, die in Rötung, Hypertrophie, übermäßig starker Kryptenbildung bestanden. Wiederholt ließen sich beiderseits oder einseitig eitrige Pfröpfe aus den Krypten exprimieren, sowie flüssiges eitriges Sekret. Auch indolente Lymphdrüsen unter den Kieferwinkeln wiesen häufig auf entzündliche Veränderungen in dem ihnen zugehörigen Gebiete hin.

Begünstigt wurden diese offenbar chronisch entzündlichen Zustände vielfach durch noch andere Entzündungsprozesse im Bereich der Mundhöhle, schlechtes Gebiß, cariöse Zähne, Stomatitis, wie sie von uns in 12 Fällen, häufig mit Tonsillitis vergesellschaftet, beobachtet wurden. In meinen 407 Fällen fand sich 47 mal Angina verzeichnet, doch dürfte der Prozentsatz ein viel zu niedriger sein, da wohl nicht allenthalben die Aufmerksamkeit in demselben Grade gerade auf diese Veränderungen eingestellt war.

Häufig verschwand in den von uns behandelten Fällen die Tonsillitis bald mehr und weniger vollkommen, doch gelegentlich wollte die stete Neubildung von Pfröpfen nicht nachlassen, die sogar mitunter deutlichen Einfluß auf die Körpertemperaturen zeitigte. Ließ es der körperliche Zustand in solchen Fällen zu, so wurde erst eine Sanierung des Gebisses durch die Zahnklinik vorgenommen, anschließend, wenn danach nicht die Tonsillitis von selbst verschwand, die Tonsillektomie.

Schließlich sei noch die luetische Aortitis erwähnt, unter der sich eine Endocarditis lenta verbergen kann. Einen solchen Fall schildert Curschmann genauer, bei dem Lues konzediert wurde, der Wassermann positiv ausfiel und erst nach 2 Kuren negativ wurde, wo die subfebrilen Temperaturen, das Erythrocytensediment und die vorausgegangenen Polyarthritiden auf die rechte Fährte brachten und die Blutkultur den Verdacht bestätigte. Unter meinen Fällen hatte ich 4 mal einen positiven Wassermann. Man muß hier jedenfalls auch die Möglichkeit eines unspezifischen positiven Ausfalls in Betracht ziehen, denn die Zahl der Wassermann-positiven Fälle ist auffallend groß. Unsere Rundfrage ergab unter 407 Fällen 54 Wassermann-positive.

Die Annahme einer unspezifischen Wassermannreaktion bei Endocarditis lenta ist übrigens neuerdings auch von anderen Autoren erwogen worden.

Prognose.

Über die Prognose kann man sich kurz fassen. Während die einen Autoren (z. B. Major) zu der Ansicht neigen, „alle chronisch-septischen Endokarditiden führen zum Tode“, sagen andere (z. B. Libman) „Heilungen sind selten, kommen aber vor“.

An sich brauchen Viridansinfektionen ebensowenig wie andere Sepsiserreger zum Tode zu führen. So wurden bei fieberhaftem Wochenbett Viridans aus dem Blute gezüchtet. Die Temperatur fiel ab und die Kranken genasen. Loewenhardt sah den Viridans bei zahlreichen chronischen Infektionen mit und ohne

nachweisbare Endokardbeteiligung, die klinisch unter ganz anderen Bildern verliefen: z. B. akuter Herzinsuffizienz, Polyarthritis acuta infectiosa, Perikarditis, Herdnephritis u. a. m. „Zum Teil dürfte es sich hier um Frühstadien der Endocarditis lenta handeln, deren Diagnose schon wegen der Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie wichtig ist." Er sah bei allen diesen Fällen als Zeichen einer ersten Kreislaufschädigung Capillarpuls, besonders zur Zeit intensiver Verdauungstätigkeit des Organismus, bei schwereren Fällen auch mit dem Blutdruckapparat meßbare hohe Amplituden ohne am Herzen nachweisbare Aortenklappenveränderungen. Auch uns begegnete ein solcher genau beobachteter Fall:

22jähriger Cand. med. habe schon 1914 Gelenkrheumatismus mit Endokarditis ohne Folgeerscheinungen gehabt. Februar 1923 Angina. Seit 11. 3. Herzbeschwerden, Unregelmäßigkeiten des Herzschlages, Kurzatmigkeit, die sich steigerte. 17. 3. Klinikaufnahme. Kräftiger Körperbau, leicht cyanotisches Aussehen. Gaumenmandeln stark gerötet, vergrößert, buchtenreich mit weißlichen Pfröpfen. Kieferdrüsen geschwollen. Herz etwas nach links, stärker nach rechts verbreitert. Töne kaum hörbar, Arhythmia perpetua, Puls fadendünn. Keine Milz- oder Lebervergrößerung. Urin, auch Sediment, gänzlich o. Bes. 23. 3. leises systolisches Geräusch, Spitzenstoß verstärkt. Aktion regelmäßig und Temperatur dauernd anfangs bis 39°, dann 37—38° abklingend, ab 16. 4. unter 37°. Am 29. 3. Streptococcus viridans aus dem Blute gezüchtet. Seit 8. 4. mit Autovaccine behandelt. Tonsillektomie. Aus den Tonsillen gleichfalls Viridans gezüchtet. Bis Dezember 1923 gesund und fieberfrei.

Münzer erwähnt die Erfahrungen von Funke und Salus bei 38 Viridanskranken leichtester Art, die sämtlich geheilt wurden. Das entscheidende Moment scheint zu sein, ob schon die Herzklappen befallen sind oder nicht. Jedoch auch dann sind noch Heilungen beschrieben, bei deren Beurteilung man jedoch die Länge der Beobachtungszeit nach der „Heilung" berücksichtigen muß, über die in vielen Fällen nichts erwähnt ist. Lorey führt einen geheilten akuten Viridanssepsisfall an, Leschke berichtet über eine Heilung, nachdem erst 3 geheilte Fälle in der Literatur zu finden seien. Capps sammelte von 419 Fällen der Literatur 12 geheilte. Er selbst behandelte 8 Patienten mit Arsen mit 6 Heilungen, 4 davon seien mehr als 2 Jahre, 2 mehr als 5 Monate beobachtet. Auch Hemstedt, Maixner, Gali, Libman, Becher, Reinhold sahen vereinzelte Heilungen chronisch-infektiöser Endokarditis, gelegentlich im Anschluß an besondere von ihnen ausgeprobte Behandlungsmethoden. Doch das sind alles nur Einzelfälle. Weitaus die überwiegende Mehrzahl der Ärzte sah wohl Besserungen im Anschluß an die Klinikbehandlung, aber nur ganz vereinzelte Fälle, die als geheilt bezeichnet werden können. In vielen dieser letzteren Fälle wird man sich aber fragen müssen, ob die Diagnose richtig war, ob wirklich eine septische Endokarditis vorlag, oder nur eine Sepsis mit akzidentellem systolischem Geräusch.

Bei meinen 41 Fällen ergaben die Rückfragen bei gebessert Entlassenen meist den später zu Hause erfolgten Tod der Kranken, nur in 2 Fällen besteht noch heute eine Heilung mit Defekt. Der eine wurde auf S. 460 näher geschildert. Der andere bot April 22 das Bild einer subakuten Sepsis mit Zeichen der Mitralinsuffizienz, Entfieberung nach etwa 3 Monaten nach Autovaccinebehandlung. Der Arzt berichtet heute nach einem Jahr über Wohlbefinden. Am Herzen kein eigentliches Geräusch, so daß vielleicht damals gar keine Endokarditis vorlag und es sich nur um eine relative Mitralinsuffizienz gehandelt hat. Jedenfalls wichen beide Fälle, wenn sie auch viele Monate dauerten und

zeitweise ein sehr schweres Bild zeigten, von dem oben gekennzeichneten „typischen“ Verlauf ab, insbesondere hatten beide kein diastolisches Geräusch, so daß ich Bedenken trage, sie als geheilte Fälle der malignen schleichenden Endokarditis zu bezeichnen. Ähnlich werden die Verhältnisse liegen, wenn aus Altona 2 von 31, aus Stuttgart 9 von 29, aus Bonn 3 von 14 Fällen als klinisch geheilt bezeichnet werden, wobei meist die Dauer nicht kontrolliert ist. (Meine Statistik ergibt 393 behandelte Fälle, von denen 265 gestorben, 128 entlassen wurden, zum Teil in gebessertem Zustand. Als klinisch geheilt mit den obigen Vorbehalten wurden 16 Patienten angesehen.) In den wirklich typischen Fällen insbesondere mit Aortenbeteiligung wird man, wenn auch die Krankheit sich ein Jahr und länger hinzieht, die Prognose fast infaust stellen können, wodurch man sich nicht abhalten lassen wird, therapeutisch alles mögliche zu versuchen und nach neuen Wegen zu fahnden. Es wäre interessant zu wissen, in welchem Prozentsatz unter den „Geheilten“ solche mit Aorteninsuffizienz waren.

Im einzelnen ist noch zu sagen, daß man seit langem geneigt ist, aus der Menge der Kulturen auf der Platte einen Rückschluß auf die Prognose im speziellen Fall zu ziehen. Schon Jochmann sagt: „Sind größere Mengen Streptokokkenkulturen auf allen Platten zu zählen, so kommen wir meist zu spät.“

Demgegenüber behaupten Meyer und Joseph, daß die Zahl der Keime für die Sepsis keine prognostische Bedeutung hätte, und Münzer meint, nicht der Kokkennachweis, sondern Schüttelfrost und Milztumor sei prognostisch ernst. Schottmüller betont wiederholt, daß im Krankheitsverlauf oft lange Perioden eingeschaltet sind, in denen keine Erreger nachgewiesen werden können.

Bei den zum Teil sehr zahlreichen Blutkulturen, die ich in einigen Fällen anlegen mußte, ehe ein positiver Bacillenbefund erzielt wurde, gelangte ich zu der Anschauung, daß wohl endlich beim 10. oder 12. Male die Kultur deshalb glückte, weil sich inzwischen der Zustand verschlechterte, die Virulenz der Erreger eine größere und damit die Prognose eine ungünstigere wurde.

Auf ähnlichem Gedanken baut sich auch die von Philipp angegebene Virulenzbestimmung der Blutkeime auf, der eine Blutplatte mit $1^1/_2$ ccm sofort gießt, den Rest des Blutes im Schüttelkolben im Blutschrank stehen läßt, und nach 1, 2, 3, 6, 12 Stunden Platten gießt. Zunahme der Keime deutet ihm auf geringe Abwehrkräfte des Blutes, Abnahme auf gute. Nachuntersuchungen zunächst in beschränkter Zahl scheinen die Angaben Philipps zu bestätigen[1]). Einen Rückschluß auf die Prognose selbst wird man trotz günstigen Ausfalls im Sinne einer geringen Virulenz nur mit aller Reserve ziehen können, denn wenn auch im Augenblick die Abwehrkräfte des Blutes als gut gegenüber den eigenen Kokken befunden wurden, so ist damit noch nicht gesagt, daß sie nicht im Laufe der Zeit durch dauernden Nachschub der Erreger aus einem vielleicht an den Herzklappen gelegenen Sepsisherd allmählich schlechter werden und schließlich versagen. Daß die Erreger in der Blutbahn (Schottmüller) und in den Organen, wie Lunge, Herzmuskel, Niere (Kuscynski und

---

[1]) Auch Schottmüller gibt eine Methode der Virulenzprüfung nach den gleichen Grundsätzen, doch verwendet er normales Menschenblut, während Philipp die Resistenz des Kokken gegenüber dem Blut des Wirtes prüft.

Wolff), schwer zu kämpfen haben, sich zum mindesten im Blute nicht vermehren können, ist bekannt. Auf den Sepsisherd und seine Unschädlichmachung kommt es an, und so erklärt es sich, warum viele Sepsisformen, z. B. nach Genitalinfektion, einen günstigeren Ausgang haben, wenn es gelingt die Eingangspforte zu sanieren, warum dagegen die Endokarditis meist kaum beeinflußbar ist, weil es nicht möglich ist, dauernde Nachschübe aus den infizierten und offenbar den Abwehrkräften des Körpers schwer zugänglichen Herzklappen zu verhüten.

Um in Zukunft die Prognose dieser Infektionen zu verbessern, muß der Schwerpunkt der ärztlichen Maßnahmen auf die Prophylaxe gelegt werden. Darüber im nächsten Abschnitt mehr.

Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Diagnose der Endocarditis lenta wird um so leichter und häufiger gestellt werden, das betonte schon Hans Curschmann, je häufiger der Arzt an die Möglichkeit der Krankheit denkt.

Weiterhin ist es, da wir die schlechte Prognose der ausgebildeten Krankheit kennen, von größter praktischer Wichtigkeit, die Diagnose möglichst frühzeitig zu stellen, um mit der Therapie zu einem Zeitpunkt einzusetzen, wo die Veränderungen noch möglichst gering sind.

Man hält sich am besten zunächst an die Kardinalsymptome der ausgebildeten Krankheit.

1. Vorhandensein eines Herzfehlers.

Dieser allein beweist natürlich noch nichts. Es bestehen zwei Möglichkeiten:

a) Entweder weiß der Kranke überhaupt nichts von der Existenz eines Herzfehlers, derselbe ist ambulant, schleichend, dem Kranken unbemerkt entstanden, ein bemerkenswerter für die Endocarditis lenta ins Gewicht fallender Faktor. Steht ein Mitralfehler im Vordergrund, so wird die Diagnose dadurch noch mehr nahegelegt, ist dagegen ausschließlich ein Aortenfehler vorhanden, so kommen praktisch hauptsächlich luetische Aortitis oder Endocarditis lenta in Frage, deren Unterscheidung mit Hilfe der Anamnese, der Wassermannschen Reaktion und der im folgenden zu besprechenden Symptome meist nicht schwer sein wird. Kühnel fand, daß bei luetischer Ätiologie das diastolische Geräusch sich am lautesten an der Gegend des 2. rechten Intercostalraums dicht am Sternum oder über dem oberen Sternum selbst nachweisen lasse, bei Endokarditis sei es in der Gegend des Erbschen Punktes, ungefähr an der Stelle, wo die dritte linke Rippe das Sternum erreicht, am lautesten (nach Czyhlarz). Allerdings muß auch die Möglichkeit einer Kombination von Lues und Endocarditis lenta in Betracht gezogen werden. Unter 407 Fällen fiel 54 mal die Wassermannsche Reaktion positiv aus. Dabei kann es jedoch im Einzelfall schwer zu entscheiden sein, ob sie spezifisch oder unspezifisch ist[1]). In der Goldscheiderschen Klinik fand sich unter 22 Fällen 8 mal positiver Wassermann; in den davon vorliegenden 3 Sektionen bot nur einer sichere Zeichen bestehender Lues. Die Richtigkeit

[1]) Anmerkung bei der Korrektur. Soeben beobachtete ich eine 48jährige Frau mit Aorteninsuffiziens, großem Milz- und Lebertumor, stets positivem Wassermann, kleinen seltensten Temperaturzacken, Nierenbeteiligung, 2 Jahre wegen Aortitis luetica behandelt. Autopsie: Alte abgeheilte Endocarditis aortica mit einzelnen ganz frischen Wärzchen, keine Anhaltspunkte für Lues!

dieser Differentialdiagnose ist von größter Wichtigkeit, da bei Lues allein die Prognose bei spezifischer und konsequent durchgeführter Behandlung als relativ sehr gut zu bezeichnen ist, andererseits kann auf die Endocarditis lenta die Neosalvarsanbehandlung unter Umständen auch günstig einwirken. Immerhin scheint mir da besondere Vorsicht geboten. Ich sah einmal bei einer schweren Sepsis mit Angina (reichlich Spirochäten) und Anämie auf die zweite Salvarsaninjektion unmittelbar starke hämorrhagische Diathese mit baldigem Exitus folgen.

b) Weiß der Kranke von seinem Herzfehler, den er vielleicht vor Jahren durch einen Gelenkrheumatismus erwarb, so dienen die weiteren Symptome zur Entscheidung, ob hinzugekommener schleichend septischer Prozeß (rekurrierende Endokarditis) oder fieberhafter Prozeß andersartigen Ursprungs bei einem zufällig vorhandenen Herzfehler, eventuell auch drittens einfache muskuläre Dekompensation eines Vitiums.

2. Vorhandensein von Fieber, das dem Kranken oft sehr wenig zum Bewußtsein kommt und mit dem er noch wochenlang seinem Beruf nachgeht. Die verschiedenen Typen desselben sind oben geschildert. Zeitweise kann es ganz fehlen, manchmal nur kurze Zeit tagsüber bestehen (2stündliche Temperaturmessung, eventuell auch späte Abendstunden) oder erst bei Erregungen oder körperlichen Anstrengungen hervortreten. Oft kann man anamnestisch den Beginn der zum Bewußtsein gekommenen Beschwerden auf eine vom Kranken oder dessen Arzt diagnostizierte „Grippe" zurückdatieren, die dann weiter nichts als ein etwas akuteres Stadium der Sepsis gewesen sein kann. Auch auf unsere Frage angegebenes stärkeres abendliches oder nächtliches Schwitzen kann uns zur Feststellung im Laufe der Krankheit durchgemachter fieberhafter Stadien führen.

3. Eine Anämie ist in den meisten Fällen auf den ersten Blick erkennbar. Manchmal entwickelt sie sich erst später, gelegentlich legt sie schon frühzeitig der Umgebung den Gedanken an eine Krankheit nahe. Dabei ist die Hautfarbe meist weiß, ohne den gelblichen Schimmer der perniziös-anämischen. Doch kann bei frühzeitiger Leberstauung (Insuffizienz in erster Linie des rechten Ventrikels bei Mitralfehlern) subikterische Verfärbung auftreten. Die von amerikanischen Autoren angegebene bräunliche Hautfärbung sah ich nur vereinzelt. Handelt es sich um Landarbeiter mit brauner Gesichtsfarbe, so fällt uns ein fahles Hellbraun auf, die Schleimhäute sind blaß. Die Blutuntersuchung stellt meist anfangs nur eine geringfügige Erythrocytenverminderung, doch stärkere Abnahme des Hämoglobingehalts (niedriger Färbeindex, sekundäre Anämie) fest. Einige Male fiel mir die cyanotische Verfärbung von Wangen, Lippen, Ohren, die auf den Mitralfehler zu beziehen ist, auf, in anderen Fällen ließen hellrote Wangen, eventuell rote Flecken auf der Stirn bei sonst auffallender Blässe das Überwiegen eines Aortenfehlers frühzeitig erkennen.

4. Von außerordentlicher Wichtigkeit für die Diagnose kann der Befund des Milztumors sein, der manchmal frühzeitig einen septischen Prozeß kundgibt. Ist kein Typhus, keine Typhus-Schutzimpfung, Malaria oder dergleichen vorausgegangen, so ist die gelegentlich ziemlich derbe, eben nachweisbare oder schon erheblich große Milz in diesem Sinne oft entscheidend für die Diagnose. Nicht ganz so konstant, doch, wenn vorhanden, besonders im Verein mit dem Milztumor diagnostisch verwertbar ist die Lebervergrößerung, die vielleicht hier nicht nur auf Stauung beruht (Jungmann), wie dies Schottmüller

meint. Auf die verschiedentlich erwähnten Trommelschlägelfinger wird man gleichfalls achten müssen. Nach Czyhlarz sprechen Trommelschlägelfinger bei Aorteninsuffizienz gegen syphilitische Ätiologie dieses Herzfehlers.

5. Von ähnlicher Bedeutung ist der Nachweis der hämorrhagischen Herdnephritis durch den Befund von Erythrocyten im Urinsediment, das stets, möglichst oft wiederholt, zu untersuchen ist. Wird das Gesichtsfeld durch reichliche Urate verschleiert, so ist Lösung derselben durch gelindes Erwärmen und nunmehrige Sedimentuntersuchung zu versuchen. Die Hämorrhagien treten oft schubweise an einzelnen Tagen auf, um dann wieder nachzulassen, zeitweise zu verschwinden. Eiweiß, Zylinder können fehlen oder in mäßigen Mengen auftreten. Häufiger, als früher angenommen, finden sich auch Zeichen diffuser Glomerulonephritis, ja es gibt Fälle, in denen der Tod durch Urämie erfolgte. Erhöhter Rest-N kann auch ohne stärkere Niereninsuffizienz das Anzeichen vermehrten Eiweißzerfalls sein.

6. Ein durchaus inkonstantes Symptom, das in vielen Fällen ganz fehlt, in anderen stark in den Vordergrund tritt, sind Gelenkschmerzen meist flüchtiger Natur, mit fehlender oder geringer Schwellung. Oft greifen die Schmerzen — im Gegensatz zum Gelenkrheumatismus — auf benachbarte Sehnen und Muskulatur über und können dort schmerzhafte, aber nicht vereiternde, sich meist schnell resorbierende Infiltrate setzen. Salicyl ist kaum von irgendwelchem Einfluß. Fortbestehen des Fiebers trotz Verschwindens der Gelenkerkrankungen spricht auch für Endocarditis lenta.

Bei Beachtung dieser Symptome kann auch der Nichtspezialist meist mit Wahrscheinlichkeit, oft mit Sicherheit die Diagnose stellen. Den Schlußstein bildet die bakteriologische Untersuchung des Blutes, auf deren Einzelheiten einzugehen zu weit führen würde. Es sei in dieser Hinsicht nochmals auf den Schottmüllerschen Leitfaden für die klinisch-bakteriologischen Kulturmethoden (Urban und Schwarzenberg 1923) hingewiesen. Sehr bewährt hat sich auch uns die Pepton-Bouillon nach Schottmüller - Le Blanc, die wir stets neben der Blutagarplatte und Traubenzuckerbouillon verwenden. Letztere ist jetzt allerdings von Schottmüller verlassen. Scheinbar besonders geeignet für die Streptokokkenkulturen ist die Grugelsche Mucinbouillon, mit deren Hilfe es jüngst Donges[1]) gelang bei 19 Masernfällen meist aus dem Blut den Streptococcus longissimus und conglomeratus zu züchten. Auch wir hatten mit dieser Nährflüssigkeit in einzelnen Fällen Erfolg, wo die sonstigen Kulturverfahren im Stich ließen.

Regelmäßiger als bisher sollte die Kultur der Streptokokken aus den Tonsillen versucht werden, vor allem aber aus dem steril entnommenen Urin, die oft in Fällen positiv ist, wo die Blutkultur versagt; auch im Sputum kann man sie gelegentlich besonders reichlich finden.

Insbesondere ist auf die Notwendigkeit möglichst häufiger Wiederholung der Blutkultur hinzuweisen. In einem Falle gelang sie mir erst beim 12. Male, manchmal fällt sie bei jeder Blutentnahme positiv aus, manchmal gelingt sie gar nicht (Lämpe). Die Gründe für dieses eigenartige Verhalten, das sowohl in beginnenden, wie fortgeschrittenen Fällen zu beobachten ist,

[1]) Sitzung der naturforschenden Med. Ges. zu Rostock vom 17. Mai. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1923.

sind unbekannt. Schottmüller empfiehlt die Kultur zur Zeit des Temperaturanstieges, was zwar zu versuchen, aber auch nicht regelmäßig von Erfolg begleitet ist. Viel Wert wird von allen Seiten auf sofortige möglichst ausgiebige Verdünnung des Blutes mit der Nährflüssigkeit zur Behebung der Blutbaktericidie gelegt.

Wegen der oft beträchtlichen Schwierigkeiten der Kultur hat man schon seit längerer Zeit versucht eine geeignete serologische Methode zur Feststellung des Erregers auszuarbeiten.

Die Agglutination ist nach Salus und unseren Versuchen ungeeignet, da es oft nicht gelingt, Spontanagglutination zu vermeiden. Für experimentelle Untersuchungen verwandten allerdings Valentine und Krumwiede die Agglutination, die bei einer von einem Hämolyticus abgespaltenen nicht hämolytischen Variante ohne Veränderung genau wie bei dem Ursprungsstamm erhalten war, und Christensen unterschied seine Pneumokokkentypen mittels Agglutination und Mäuseschutzversuchen.

An sich verwendbar scheint mir die Präcipitation[1]) zu sein, doch ist die Gewinnung des spezifischen Kaninchenserums eine schwierige, zeitraubende und kostspielige, so daß auch unsere Versuche sich auf Untersuchungen mit Hilfe eines Streptokokkenserums beschränken mußten. Eine Anzahl Lentakranker ergab damit stark positive Reaktion gegenüber Normalen und andern Kranken.

Homuth schreibt der Serodiagnose der Streptokokkenerkrankungen (Antihämolysine) klinische Bedeutung zu, die jedoch nach Wolfsohn begrenzt ist.

Camac wandte die Komplementbindung zur Viridansdiagnose an, die er in 4 Fällen positiv fand. Bei einem der Leute züchtete er Viridans aus einem Zahnherd. Auch wir[2]) versuchten die Komplementbindung, doch scheiterten die Bemühungen an zu häufig gefundener Eigenhemmung. Hach fand bei 131 Herzkranken die Menge des Komplement- und Hämolysingehalts normal, auch bei positiver Wassermannscher Reaktion. Bei schwerer Dekompensation zeigte sich Eigenhemmung. Schon eingangs wurde die Wichtigkeit der **Frühdiagnose** betont. Für sie wird besonders auch die Anamnese zu berücksichtigen sein. Es wurde oben auf den Kontrast zwischen ihrer geringen Ergiebigkeit und dem ausgebildeten Herzfehler hingewiesen. Doch es kommen Stadien vor, wo der Herzfehler noch nicht als solcher zu diagnostizieren ist, wo Hypertrophie und Dilatation fehlen, vielleicht nur ein systolisches Geräusch wahrnehmbar ist, wo aber die Angabe der allmählich schleichend einsetzenden Mattigkeit, häufiges Schwitzen, Gewichtsabnahme, vielleicht irgendwelche vorausgegangene Anginen uns an einen schleichenden septischen Prozeß denken lassen, der dann durch eins oder mehrere der weiteren oben aufgezählten Symptome in der Richtung der Lenta wahrscheinlich gemacht wird. Ein Beispiel sei angeführt.

20jähriger Tischler leidet seit 3 Jahren an uncharakteristischen Magenbeschwerden. Seit einem Jahr hat allmählich Atemnot bei schnellerem Gehen eingesetzt, die in der Ruhe verschwindet. Zeitweilig Kopfschmerz, das Blut „klopft im Hinterkopf", auch Stiche in der Milzgegend, allgemeine Mattigkeit, zunehmende Blässe, es wird ihm öfters schwarz vor Augen. Geschwollene Füße hat er nie gehabt. Wegen Magenleidens und Blutarmut eingewiesen.

---

[1]) Die Versuche machte Herr Oberstabsarzt Dr. Kersting, Rostock.
[2]) Die Versuche machte Herr Privatdozent Dr. Felke, Rostock.

Befund: Sehr blasses Aussehen. Herz: Spitzenstoß etwas verstärkt, doch im 5. Intercostalraum innerhalb der Mammilarlinie, Herzgrenzen nicht verbreitert. An der Aorta deutliches systolisches Geräusch, das fortgeleitet auch an den übrigen Ostien hörbar ist. Deutlicher Milztumor. Blut: Hgl. 33, E. 3 172000, F. J. 0,5, Leuk. 4866, Polyn. 64%. Lymph. 23%, Eos. 10%, Mastz. 3%. Aniso- und Poikilocytose. Temperatur bis 37,5. Blutkultur steril. Keine Wurmeier im Stuhl. Im Urin zeitweise Erythrocyten.

Da alle noch zu besprechenden Krankheitszustände ausgeschlossen werden konnten, diagnostizierte ich eine Endocarditis lenta, die zu Efflorescenzen an den Aortenklappen, jedoch noch nicht zur Defektbildung geführt hatte; gegen Aortenstenose sprach der Puls, der fast altus et celer war. Daß beginnende Klappenaffektionen oft gar nicht zu diagnostizieren sind, ist ganz allgemein bekannt. Morawitz fand kürzlich wieder warzige Auflagerungen an den Aortenklappen, die in vivo keine Erscheinungen gemacht hatten.

In diesem Fall sprachen hochgradige sekundäre Anämie, Milztumor, Temperatur, Erythrocytensediment eine sehr deutliche Sprache.

Einen weiteren beginnenden Fall stellt der des im Abschnitt „Prognose" geschilderten 22jährigen Cand. med. dar, wo auch noch kein Herzfehler ausgebildet war, aber der bakteriologische Viridansbefund den Ausschlag gab, wie überhaupt die Kulturmethode von wesentlich größerer praktisch-diagnostischer Wichtigkeit bei den inkompletten Frühfällen als bei den kompletten ist. Die mehrfach erwähnten Katarrhe der oberen Luftwege mit Viridans im Blut (Schottmüller), Fälle, wie die von Münzer erwähnten 38 Viridansbefunde bei Leuten, die sämtlich genasen, werden dann dankbare Objekte, wenn weniger der aktiven Therapie, so der Prophylaxe sein.

Es kommt darauf an, die schleichende Sepsis zu diagnostizieren, bevor sich die schleichende Endokarditis entwickelt hat. Einen weiteren Fingerzeig für die Diagnose werden uns Angaben über die Symptome ergeben, die die Klinikaufnahme veranlaßten.

Jungmann stellte sie auf meine Bitte zusammen:

Allgemeine Mattigkeit	12	Fälle,
Fieber, Schweiße	36	„
Hemiplegie	1	Fall
Anämie	1	„
Gelenkschmerzen	25	Fälle
Pneumonie	3	„
Ödeme	3	„
Herzschwäche	14	„
Iritis	1	Fall.

Unter diesen tritt ein Moment weniger hervor, das nach vorliegenden Beobachtungen bisweilen eine größere und oft diagnostisch wichtige Rolle spielt, das sind die Erscheinungen infolge von Embolien.

29jähriger Student fühlte sich seit einigen Monaten matt, plötzlich April 1923 verspürt er einen Schlag in der rechten Wade, die anschwillt, unmittelbar darauf Aushusten von etwas gelatinös-blutigem Sputum, zunehmendes Fieber, 6. Juli 1923 Klinikaufnahme. Blasses Aussehen. Temperatur 37—39°, Herz o. Bes. Lungen rechts unten hinten Schallverkürzung und Knisterrasseln; wenig Infarktsputum. Rechte Wade geringe Schwellung, zeitweise schmerzhaft, keine Ödeme. Milz perkutorisch vergrößert. Blutkultur: bisher stets negativ. Sputum reichlich Streptokokken, scheinbar Viridans. Urin: grampositive Diplokokken, die bei Kulturversuchen nicht weiter wachsen.

Man muß hier eine septische Venenthrombose mit Lungenembolie annehmen, doch ist der schleichende Charakter auffallend; daß sich hier noch eine Endokarditis anschließt, ist wohl denkbar.

Recht häufig ist auch eine Hirnembolie mit einer Hemiplegie als erstes, deutlicheres Symptom. Über verhältnismäßig zahlreiche Beobachtungen verfügt hier Geßler, der 5 Hemiplegien sah, die sich in 4—14 Tagen zurückbildeten. Die Kranken wurden überrascht beim Radfahren, Turnen, Strümpfestopfen, Feldarbeit, Bettruhe und „Gelenkrheumatismus". Er sah auch einen Fall von Aorteninsuffizienz und Ventrikelblutung mit „meningitischen" Erscheinungen und sanguinolentem Liquor. Patient hatte einige Tage vorher bei einer Hochzeit Kopfschmerzen gehabt. 7 Monate später wurde er mit ausgesprochener Endocarditis lenta wieder aufgenommen. Es sei hier nun ein lehrreicher Fall geschildert, der auf manche „kryptogenetische" Hemiplegie ein bedeutsames Licht wirft.

Fall 23. 37jähriger Rechtsanwalt machte August 1921 eine Tiroler Reise, von der er nicht sonderlich erholt zurückkehrte. Im Winter 1921/22 arbeitete er im kalten Büro, fror abends viel, obgleich er sich an den warmen Ofen setzte, schwitzte nachts außerordentlich stark. Ein ihm bekannter Ohrenspezialist stellte „unreine Herztöne" fest. Die Müdigkeit und Arbeitsunlust steigerte sich. Am 17. 2. 1922 früh spürte er einen elektrischen Schlag, danach Lähmung und Taubheitsgefühl der rechten Hand. Hausarzt nahm nervöse Erschöpfung an. Zwei Tage später stellte Nervenspezialist eine Embolie fest und empfahl internistische Untersuchung. 3—4 Tage Bettruhe verordnet.

24. 2. aufregende Schwurgerichtssitzung. Beim Plaidieren Sprechen schwer, obgleich die Gedanken da waren. Abends war die Sprache vorübergehend ganz fort, nach einigen Minuten konnte er wieder schwierige Worte sprechen. 3 Tage Bettruhe.

27. 2. Bahnfahrt früh 5 Uhr. Bei Schwurgerichtssitzung wieder erschwerte Sprache. Nachmittags Wagenfahrt zu anderer Berufstätigkeit, bei Rückfahrt Schwindel, „fremdes Gefühl" des rechten Arms und Oberkörpers, abends Schwanken und Aphasie, Silbenverdopplung; am nächsten Tage völlige „Heilung" der nervösen Beschwerden. Aufnahme am 9. 4. 1922, außer leichter Ermüdbarkeit beim Schreiben sowie eventuell Überlegen, wie einzelne Buchstaben geschrieben werden, beschwerdefrei. Befund: Cyanose, Aorteninsuffizienz, Erythrocytensediment, kein Milztumor, subfebrile Temperatur, die später bei subjektivem Wohlbefinden septisch werden (37—39,5° und höher). Blutkultur: 2 mal positive Diplokokken, die zu Streptokokken auswachsen. Hämoglobin 74, Eryth. 2275000, Leuk. 20480, Färbeindex 0,85. Nervensystem: o. Bes. Autovaccinebehandlung nutzlos. Ungeheilt entlassen. Tod nach etwa einem halben Jahr.

Dieses flüchtige Erscheinen und Verschwinden der Hirnsymptome, die mit einigen Tagen Bettruhe behandelt werden, das Verkennen des Leidens und der schließliche Verlauf sind so eindrucksvoll, daß sich jede weitere Epikrise erübrigt.

Bei den Erwägungen der Differentialdiagnose ist in erster Linie die klinische Unterscheidung der benignen rheumatischen von der malignen Form zu erstreben. Reye und Jungmann, die, wie oben erwähnt, Viridans regelmäßig in den Herzklappen fanden (Reye bei jeder rheumatischen Endokarditis, Jungmann bei der unter klinischer Beobachtung zum alten Klappenfehler hinzutretenden Herzinsuffizienz mit leichtem Fieber, Arhythmie, Milztumor und Viridans besonders in den Herzklappen), denken daran, eine Trennung der benignen und malignen Endokarditis vom pathogenetischen Standpunkt aus fallen zu lassen.

Klinisch muß meiner Meinung nach trotz dieser wichtigen Befunde die Trennung der unterschiedlichen Prognose wegen unbedingt beibehalten werden. Insbesondere die letztbezeichneten Untersuchungen Jungmanns müssen

aber unsere diagnostische Auffassung zu differenzieren helfen. Die Fälle Jungmanns sind eben keine „rekurrierende Endocarditis simplex s. rheumatica“, das war eine nach unserm heutigen Standpunkt falsche Diagnose, sondern rekurrierende mykotische Endokarditiden, als die sie sich schon klinisch durch Fieber, Milztumor usw. dokumentierten. Allerdings muß man sich abgewöhnen, bei den Fiebersteigerungen sein Gewissen mit irgendwelchen Annahmen („Fieber bei Stauungsbronchitis“ usw.) zu beruhigen, wie man es früher mangels besserer Kenntnisse tun mußte. Eben diese Fälle hatte Curschmann im Auge, wenn er von der früher häufigen „falschen Diagnosenstellung“ spricht.

Differentialdiagnostisch kommen weiter alle Formen von langdauernden Fieberzuständen unklaren Ursprungs in Betracht. Heubner fand unter seinen diesbezüglichen Fällen 5 septische Endokarditiden. Daß man an beginnende Tuberkulose der Lungen und Drüsen denken muß (Schottmüller, Kestner, Morawitz), daß auch eine Lymphogranulomatose mit versteckt liegendem Primär- und Drüsentumor vorliegen kann, ist naheliegend, ebenso wie abortive Formen von Typhus (Orth), eitrige Angiocholie (Maixner); auch auf Pyelocystitis, verborgene Absceßbildungen muß gefahndet werden.

Steht die Anämie im Vordergrund, so kommt die Biermersche Anämie, schwere Chlorosen und sonstige unklare andersartige Anämien in Betracht (Curschmann).

Kommt zu der Anämie eine ikterische Hautverfärbung, so ist unter Umständen eine große Ähnlichkeit mit Icterus haemolyticus gegeben (Politzer, Haumeder, Schablin), da Anämie, Milztumor, Lebertumor, Milz- und Leberkoliken, Fieber, beiden gemeinsam sein kann.

Es kann auch der Milztumor im Vordergrund stehen und dann zu Verwechslung mit Anaemia splenica, Banti (Schottmüller, Libman), Malaria (Maixner, Morawitz) Anlaß geben. In einem Fall von Caussade mit einer alten Aorteninsuffizienz nach früherem Gelenkrheumatismus war das Bild durch sehr starke Milzschwellung, Ascites und Pleuritis verwischt. Es kommen auch Fälle von Angina mit hämorrhagischer subakuter Nephritis vor (Maixner), bei denen man die Endokarditis übersehen kann.

Lereboullet und Mouzon bringen einen interessanten Fall, wo bei einem jungen Mann mit heftigen Kopfschmerzen, mäßigem Fieber, vorübergehender leichter Hemiplegie, leichter Zellvermehrung im Liquor mit positivem Nonne-Apelt und Wassermann bei altem Mitralfehler ohne Milzschwellung eine syphilitische oder tuberkulöse Meningitis diagnostiziert war. Bei der Autopsie fand sich die rekurrierende Mitral- und frische Aortenendokarditis mit Streptokokken in den Auflagerungen und kleinen Rindenblutungen im Stirnhirn.

Daß überhaupt eine gleichzeitig vorhandene Lues den Befund maskieren kann, darauf wies schon Hans Curschmann hin. Nach dem Voraufgegangenen bedarf es kaum der Erwähnung, daß man die Diagnose „Rezidiv alter Polyarthritis“ (Geßler) — gegenüber Sepsis lenta — stets besonders sorgfältig begründen sollte.

Schließlich mag vielen unserer Kranken mit der Annahme der Neurasthenie schweres Unrecht geschehen sein. Sorgfältigste Untersuchungen, besonders

auch bakteriologische von Blut, Tonsillenvegetation, Urin, eventuell Sputum, werden zusammen mit dem Gedanken an die Möglichkeit der Endokarditis selten im Stich lassen.

Therapie.

Da die Endocarditis lenta im Grunde genommen nur eine besondere Verlaufsform der Sepsis darstellt, so wird auch ihre Therapie im allgemeinen die gleiche sein. Nur muß man sich bewußt bleiben, daß eine erfolgreiche Behandlung bei der Endocarditis lenta besonders schwierig ist, weil der Sepsisherd, die Kokkenansiedelungen an den Herzklappen, offenbar besonders vor unsern therapeutischen Einwirkungen geschützt liegt, und es ja, nach den schon von Schottmüller aufgestellten, heute unvermindert geltenden Richtlinien der Sepsisbehandlung, nicht unsere Aufgabe sein kann, die Bakterien im Blute zu töten, sondern den Sepsisherd zu entfernen. Ist letzteres gelungen, so vermag das Blut vermittels seiner starken, in vitro leicht erkennbaren Bakterícidie meist unschwer der im Kreislauf befindlichen Erreger Herr zu werden, so daß es in den meisten Fällen unnötig erscheint, Mittel anzuwenden, die dieses Ziel verfolgen. Da es aber ein die Erreger in den Herzklappen vernichtendes Mittel noch nicht gibt, so muß man es, um nicht die Hände in den Schoß zu legen, mit einem der zahlreich empfohlenen Mittel versuchen.

Die Sepsistherapie ist zusammenfassend besonders von Schottmüller 1914, in neuester Zeit in ausgiebiger Weise unter Verwertung der Literatur von Leschke behandelt worden, so daß es sich erübrigt, alle dort vermerkten Einzelheiten zu wiederholen. Es sei nur auf einige wenige Punkte hingewiesen, die speziell zur Endocarditis lenta in Beziehung stehen.

Mit am wichtigsten scheint es mir, dem Kranken unbedingte Bettruhe zu empfehlen, solange noch irgendwelche Temperaturerhöhung besteht, nnd noch einige Zeit darüber hinaus. Nur scheinbar ist diese Forderung selbstverständlich, denn einmal ist das Fieber meist von langer Dauer und erschöpft leicht die Geduld des Kranken, ferner ist, wie verschiedentlich betont, das Krankheitsgefühl meist ein sehr geringes. Kommt ein an rege Tätigkeit gewohntes Temperament, persönlicher Ehrgeiz, wirtschaftliche Schwierigkeiten des Kranken und seiner Familie dazu, so wird man die Widerstände ermessen, die sich der ärztlichen Vorschrift entgegenstellen.

Die medikamentöse und diätetische Behandlung der Herzinsuffizienzerscheinungen unterscheidet sich kaum von der sonst üblichen, wobei zu erwähnen ist, daß schon Corvisart bei der Herzinsuffizienz zur Beförderung der Ödemausschwemmung reichliche Aderlässe (die bei der Anämie unserer Kranken wohl nicht angebracht sind) und starke Einschränkung der Ernährung empfahl, wie sie Albertini und Valsalva lehrten und wie sie heute in Gestalt der Karrellschen Milchtage (Aug. Hoffmann, Moritz, Krehl) Verwendung findet.

Attinger warnt, wie bereits manche vor ihm, vor zu starker Digitaliseinwirkung bei Aorteninsuffizienz, da bei sehr verlängerter Diastole die Füllung des linken Ventrikels eine zu große werde und Insuffizienz und rascher Tod die Folge sein können.

Ätiologische Therapie kann man durch Sanierung krankhafter Prozesse an den Zähnen (s. neueste Zusammenstellung von Koch) und Gaumenmandeln zu treiben versuchen. An unserer Klinik wird prinzipiell in allen Fällen von kryptogenetischer Sepsis eine Untersuchung der Gaumenmandeln durch den Spezialisten vorgenommen, der bei Expression besonders auf das Zutagetreten von Pfröpfen oder Eiter, auch eventuell aus Krypten scheinbar normal aussehender Tonsillen achtet. Findet sich ein derartiger chronischer Prozeß an den Mandeln und ist der Kräftezustand ein genügender, so werden sie total ausgeschält. Zwar gelang es uns in 4 Fällen, denselben Viridans aus dem Blute des Kranken und aus einer exstirpierten Tonsille zu züchten (ein fünftes Mal fanden sich im Blute Viridans, in den Tonsillen ein Kokkus, der erst Ähnlichkeit mit dem Viridans zeigte, sich aber dann als Pneumokokkus herausstellte), doch wurde in keinem unserer Fälle eine nachhaltige Besserung bewirkt. Das wird uns nicht hindern, unsere Bemühungen in dieser Richtung fortzusetzen. Auch alle sonstigen Eingangspforten und als Sepsisherd in Betracht kommende Stellen verdienen unsere Beachtung.

Daß Münzer in sonst infausten Fällen einen Versuch mit der Milzexstirpation empfiehlt, wurde schon erwähnt. Es ist mir nicht bekannt, daß sie auf Grund dieser Indikation schon ausgeführt wurde, glaube auch nicht, daß sie Nutzen bringen kann.

Vielfach hat man immer wieder versucht, mit chemischen Mitteln die Erreger zu vernichten. Von dem zuletzt noch von Klewitz empfohlenen Kollargol rät E. Fränkel ab, der nach 10 ccm einer 2%igen intravenösen Injektion eine schwere mehrtägige Anurie mit urämischen Folgeerscheinungen sah, für die eine Kollargolembolie der Nieren angenommen wurde. H. Marck und L. Olesker verwendeten eine hohe Dosis von 0,1 Trypaflavin pro Kilogramm, also 0,8 pro dosi für einen Erwachsenen (statt 0,1—0,2) in 20 ccm Aq. dest. aufgelöst, sehr langsam injiziert. 3 Fälle sollen unter dieser Behandlung langsam entfiebert und es auch in seitdem 3wöchiger Beobachtungszeit geblieben sein.

Ruth Johannsson sah nach 0,2—0,4 Neosalvarsan zeitweise günstige Erfolge, die aber später ausblieben. Eine Schädigung des Herzens ist nach Versuchen Archangelskis am isolierten Herzen durch dieses Medikament nicht zu erwarten. Lorey kombinierte es mit Arsacetin bei einer akuten Viridansendokarditis mit Mitralinsuffizienz und erreichte Heilung. Auch Schottmüller glaubte schon bei einzelnen Fällen durch Salvarsan Nutzen gesehen zu haben.

Leschke gibt an, einen Fall von Endocarditis lenta mit 2mal 0,05 Argoflavin (in 20 ccm Wasser gelöst) geheilt zu haben. Auch Argochrom (Leschke, Wendt), Argatoxyl (Rosenstein) und die verschiedensten sonstigen Mittel dieser Klasse wurden vorgeschlagen.

Neue Wege weist Bechhold (Eufinger), der von einer Kombination von Metallen eine bessere Wirkung erwartet als von einem allein, und eine Kombination von Platin - Silber u. a., in kolloidaler Form, befürwortet. Neumann hat eine feine kolloidale Verteilung des Thymols dadurch erreicht, daß er Emulsionen von „seifenartigen Öl- und Fettverbindungen der alkalischen Erden“ mit Thymol „armiert“ hat. So wird ein Präparat S. N. A. 3 der chemisch-pharmazeutischen Gesellschaft Bad Homburg zu intramuskulärem Gebrauch empfohlen. Eufinger glaubt trotz geringer Zahl von Fällen an

eine Überlegenheit dieses Mittels; 3 schwere Pyämien heilte er, 7 schwere Sepsisfälle starben.

Mehr Erfolg sah Capp von der Arsenbehandlung der chronisch infektiösen Endokarditis. Während von 419 Fällen der Literatur nur 12 (weniger als 3%) geheilt wurden, machte er bei 6 von 8 Kranken günstige Erfahrungen, 2 starben. Bei den 6 anderen wurde die vorher positive Blutkultur negativ, 4 wurden mehr als 2 Jahre, 2 mehr als 5 Monate beobachtet. Die Behandlung bestand in täglich 0,06—0,25 kakodylsaurem Natrium intravenös, 4 Wochen bis 4 Monate lang. 2 hatten außerdem noch Vaccine erhalten. Auch Koch befürwortet das zu den alten Fiebermitteln gehörende, jetzt in seiner Wirkung unterschätzte Arsen. Planmäßige Kuren mit kakodylsaurem Natrium brächten auch in schweren Fällen Nutzen, wohl hauptsächlich durch Hebung des Allgemeinbefindens und Appetits.

Von der spezifischen Therapie sah Jochmann bei Staphylokokken- und Pneumokokkenendokarditis niemals Nutzen. Bei Gonokokkenendokarditis empfiehlt er die Vaccinetherapie, bei Streptokokkenendokarditis die Kombination von Serumtherapie mit Vaccinebehandlung.

Auf Grund theoretischer Überlegungen wird man die Serumtherapie für am wirksamsten halten müssen, trotzdem sind bekanntlich — abgesehen von einzelnen zu besprechenden Fällen — bisher keine Erfolge damit erzielt worden. Über die älteren diesbezüglichen Erfahrungen berichtet Schottmüller in seinem Referat über „Wesen und Behandlung der Sepsis" (1914). Trotzdem wird man, nachdem sich insbesondere alle bisher hergestellten Streptokokkenseren (Marmorek, Tavel und Denys, Aronson, Menzer, Moser, Meyer und Ruppel) als unwirksam erwiesen haben, vielleicht auch einen Versuch mit dem auf Grund langjähriger Versuche in subtiler Weise eingestellten, soeben der Öffentlichkeit übergebenen Serum von F. Meyer und Joseph machen müssen. Bei leichteren Sepsisfällen werden täglich 50 g intramuskulär bis zur Entfieberung empfohlen, bei schwereren täglich 25 ccm Serum in 25% Traubenzuckerlösung intravenös, dazu 50 ccm intramuskulär, eventuell 12 Stunden später 50 ccm Rivanollösung (1 : 1000) in Traubenzucker oder 0,3% Kochsalzlösung. Verff. stehen für die vollkommene Unschädlichkeit der Behandlung ein und sahen niemals Kollaps oder lokale Schädigungen.

Im übrigen sahen Loubet und Riser bei einer prolongierten Pneumokokkensepticämie nach 60 Tagen von Antipneumokokkenserum Heilung. Emrys und Robert empfehlen Normalserum, ebenso wie Bennecke, der in 5 Fällen schwerster Sepsis mit menschlichem Normalserum (200—480 ccm intravenös) 3 plötzliche Besserungen und Heilungen beobachtete. Heimann glaubt, man müsse erst das anzuwendende Serum im Tierversuch mit der Streptokokkenart prüfen oder Serum mit dem gezüchteten Streptokokkus herstellen, und Hemsted bewirkte bei einem Fall von Sepsis mit Streptococcus conglomeratus oder salivarius nach einem Jahr Dauer Heilung durch zahlreiche Injektionen eines Serums, das durch Immunisierung eines Pferdes gegen den eigenen Streptokokkenstamm gewonnen war. Es lagen schon Lungen-, Milz- und Niereninfarkte vor und vorausgegangene Versuche mit polyvalenten Seren waren nutzlos gewesen.

Fry transfundierte Blut von mit Vaccine immunisierten gesunden Männern und heilte einen von 6 Fällen. Eine Übersicht über Grundlagen und Technik

der Vaccinebehandlung gibt Reiter. Vor der Vaccinebehandlung bei Endocarditis lenta warnt Hirsch.

Wenn so bei prolongierter Sepsis vereinzelte Erfolge gesehen wurden, so bedeutet das noch nichts für die Endocarditis lenta. Die Resignation in diesem Punkte geht auch aus allen Äußerungen auf meine Anfrage hervor. So halten Strümpell, Hirsch, Jungmann, Goldscheider, Romberg, Bingel, Veiel die Therapie für aussichtslos. Die Erfahrungen an der Rostocker Klinik sind die gleichen. Lichtwitz konnte Erfolge erzielen nur mit Chinin in großen Dosen, 3 g pro die.

Man hüte sich vor dem „post hoc ergo propter hoc" (Hirsch).

Auf E. F. Müllers Angabe hin, daß die intracutane Injektion der verschiedensten Stoffe viel stärker wirke als die subcutane, habe ich Versuche mit intracutanen Autovaccineinjektionen[1]) gemacht, angefangen mit 0,1 ccm in einer Quaddel, bis zu 0,6 oder 0,8 ccm in 6—8 Quaddeln, und dabei auch in Fällen von Sepsis ohne bemerkenswerte Herzbeteiligung wiederholt recht Gutes, mitunter überraschenden Nutzen gesehen. Bei Endocarditis lenta war auch diese

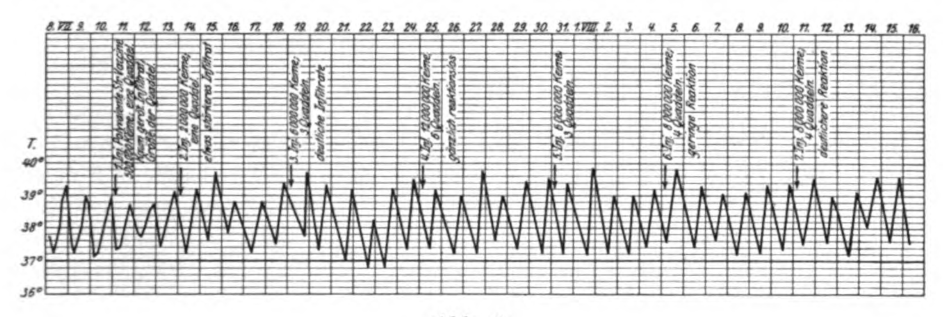


Abb. 3.

Applikationsart letzten Endes ohnmächtig. Dabei beobachtete ich jedoch einige nicht uninteressante Einzelheiten, auf die ich kurz eingehen will.

Wiederholt sah ich nämlich an dem oder den folgenden Tagen nach der intracutanen Injektion deutlich Temperatursenkungen, danach wieder Anstieg. In einem Fall konnte ich dies besonders häufig beobachten, und zwar trat die Verminderung des Fiebers nur dann ein, wenn die Injektionsstellen eine deutliche Infiltration und Rötung zeigten, blieb aber aus bei lokal reaktionslosem Verlauf. Die beste Anschauung gewinnt man aus der beigegebenen Fiebertabelle.

Es handelt sich um eine viele Jahre bestehende Aorteninsuffizienz mit rekurrierender Endokarditis von etwa $1^1/_2$ Jahren Dauer mit tödlichem Ausgang, bei dem bei der 12. Blutkultur zum ersten Male, und zwar zwei verschiedene Arten von Streptokokken im Blut gefunden wurden.

Man beachte:

11. 7. 1. Injektion $^1/_4$ verdünnte polyvalente Vaccine (da Kultur noch nicht geglückt war), 500000 Keime, kaum örtliche Infiltration, kaum Temperatursenkung.

14. 7. 2 Injektion. 1 Quaddel der Originalvaccine, 2000000 Keime, ausgesprochene Reaktion. Nach Temperaturanstieg deutlicher Abfall.

19. 7. 3. Injektion. 3 Quaddeln, 6000000 Keime, sehr deutliche Reaktion, bemerkenswerter Temperaturabfall.

---

[1]) Siehe Stahl und Winkler: Dtsch. med. Wochenschr. 1923. 46.

25. 7. 4. Injektion. Überdosierung, 6 Quaddeln, 12000000 Keime, gänzlich reaktionslos. Temperatur kaum beeinflußt.

In folgenden Injektionen 31. 7., 5. 8., 11. 8. Trotz wieder einsetzender geringer örtlicher Reaktion geringer Einfluß auf Temperatur.

Ich bin weit davon entfernt, in dieser vorübergehenden Senkung des Fiebers eine spezifische Erscheinung zu sehen, insbesondere möchte ich betonen, daß sie immer bei entzündlicher Reaktion an der Injektionsstelle auftrat. Ähnliche Beobachtungen berichtete mir Deusch bei fiebernden Tuberkulosen im Verlaufe der Ponndorf-Behandlung, die ja bekanntlich auch zu starken entzündlichen Reaktionen am Applikationsort führt. Ich möchte glauben, daß es sich da um unspezifische Temperaturbeeinflussungen durch Vermittelung des vegetativen Nervensystem auf den Reiz der örtlichen Hautentzündung hin handelt, wie sie Guth schildert. Diesem gelang es durch Adrenalininjektionen Temperaturanstiege zu verhindern, durch Atropininjektionen vorhandene Temperaturen herabzusetzen. Hier liegen noch Rätsel, die der Lösung harren. Daß es bisweilen durch diese Umstimmung auch gelingt, therapeutische Erfolge zu erzielen, dafür sprechen Rollys Erfahrungen, der den Einfluß lokaler Entzündungen und Eiterungen auf den Verlauf der Sepsis studierte. So mag es sich auch erklären, daß gelegentlich nach Bildung und Eröffnung eines Abscesses Heilung einer akuten Sepsis vorkommt.

Eine Zusammenfassung des Inhalts der Arbeit scheint mir nicht angängig, doch ist zum Schluß noch einmal darauf hinzuweisen, daß die systematischen Bemühungen zur Frühdiagnose von Streptokokken-, insbesondere Viridanserkrankungen der Tonsillen, Zähne, überhaupt der oberen Luftwege und ihre therapeutische Beeinflussung schon von seiten des Hausarztes eventuell unter Hinzuziehung eines Spezialisten, ebenso wie die Beobachtung eines besonders mit Anginen rezidivierenden Gelenkrheumatismus, vielleicht einmal imstande sein werden, die Morbidität der Endocarditis lenta erheblich einzuschränken, vielleicht sogar die Krankheit auszurotten. Wie man bei zahlreichen Leiden, nachdem das vollausgebildete Krankheitsbild allgemein bekannt ist, allmählich lernt, auch abortive Fälle, leichte Erkrankungen, „Formes frustes“, zu diagnostizieren, so muß im Sinne der oben geschilderten Frühdiagnose jeder Arzt frühzeitig bei hartnäckigen Fällen der bekannten Prodromalkrankheiten der Endokarditis an die Möglichkeit denken, daß die Gefahr der Entwicklung einer Endocarditis lenta besteht, muß durch bakteriologische Untersuchungen von Tonsillen, Sputum, Urin, Blut Anhaltspunkte für diesen Verdacht zu gewinnen suchen, um durch die geeignete Behandlung Schlimmeres, Unheilbares bei den meist im leistungsfähigsten Alter Stehenden zu verhüten. Daß dies bisweilen mit Erfolg geschah, dafür sind oben genügend Beispiele ausgeführt.

V. Die Allorhythmieen des Herzens infolge Störung der Reizbildung und der Reizübertragung.

Von

Fritz Schellong-Kiel.

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

1. Bowditsch: Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. 23, S. 652. 1871.
2. Bremer: Zur Lehre von der Reizleitung und Extrasystolie. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Jg. 13, S. 33. 1921.
3. Eckstein: Zur funktionellen Differenzierung der Herzteile. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 157, S. 541. 1914.
3a. – Zur Lehre von den atrioventrikulären Koordinationsstörungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 130, S. 95. 1919.
4. Edens: Pulsstudien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 100, S. 221. 1910.
5. — Über atrioventrikuläre Automatie und sinuaurikuläre Leitungsstörung beim Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 207. 1921.
6. — Über das Wesen der Reizleitungsstörung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 32. 1921.
7. Edens und Huber: Über Digitalisbigeminie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S. 476. 1916.
8. Engelmann: Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. II. Über die Leitung der Bewegungsreize im Herzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 56, S. 149. 1894.
9. — Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. III. Refraktäre Phase und kompensatorische Ruhe in ihrer Bedeutung für den Herzrhythmus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 59, S. 309. 1895.
10. — Myogene Theorie und Innervation des Herzens. Die deutsche Klinik im 20. Jahrh. Bd. 4, S. 231. 1903.
11. Erlanger: Observations on the physiology of purkinje tissue. Americ. journ. of physiol. Vol. 30, p. 395. 1912.
12. Eyster und Meek: Experiments on the origin and conduction of the heart beat. IX. Sino-ventricular conduction. Americ. journ. of physiol. Vol. 61, p. 130. 1922. Ref. Kongr. Zentralbl. Bd. 25, S. 185.
13. Frey, E.: Die Wirkung des Strychnins auf die Refraktärperiode und die Überleitungszeit des Froschherzens. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 377. 1920.
14. Frey, W.: Der innere Mechanismus der verschiedenen Formen von extrasystolischer Arhythmie. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Jg. 10, Heft 13/14, S. 145. 1918.
15. Ganter: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Vorhofelektrokardiogramms. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 137. 1919.
16. — und Zahn: Experimentelle Untersuchungen am Säugetierherzen über Reizbildung und Reizleitung in ihrer Beziehung zum spezifischen Muskelgewebe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145, S. 335. 1912.
17. Gaskell: On the innervation of the heart with special reference to the heart of the tortoise. Journ. of physiol. Vol. 4, p. 43. 1883.
18. Gerhardt, D.: Die Unregelmäßigkeiten des Herzschlages. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 2, S. 418. 1908.
19. Gussenbauer: Über retrograde Extrasystolen. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 6, S. 423. 1923.
20. de Heer: Die Dynamik des Säugetierherzens im Kreislauf in der Norm, bei Aortenstenose und nach Strophantin. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 148, S. 1. 1912.
21. Hering: Zur experimentellen Analyse der Unregelmäßigkeiten des Herzschlages. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 82, S. 1. 1900.
22. – Über die gegenseitige Abhängigkeit der Reizbarkeit, der Kontraktilität und des Leitungsvermögens der Herzmuskelfasern und ihre Bedeutung für die Theorie der Herztätigkeit und ihrer Störungen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 86, S. 533. 1901.
23. — Über die unmittelbare Wirkung des Accelerans und Vagus auf automatisch schlagende Abschnitte des Säugetierherzens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 108, S. 281. 1905.

24. Hering: Nachweis, daß die Verzögerung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des Säugetierherzens im Tawaraschen Knoten erfolgt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 131, S. 572. 1910.
25. — Über sukzessive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zur Heterodromie. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 136, S. 466. 1910.
26. — Über den experimentellen Nachweis neurogen erzeugter Ursprungsreize beim Säugetierherzen nebst Bemerkungen über die Ursprungsreizbildung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 141, S. 497. 1911.
27. — Zur Erklärung des Auftretens heterotoper Herzschläge unter Vaguseinfluß. Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 9, S. 491. 1911.
28. — Zur Analyse der paroxysmalen Tachykardie. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1944.
29. Herzog: Über Arhythmie durch Störung der Reizbarkeit der Kammer, des Vorhofs und des Sinus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 259. 1921.
30. v. Hoeßlin: Über einen besonderen Fall von Störung der Reizleitung und der Reizbarkeit des Herzens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 348. 1923.
31. — Über Veränderungen der Kammerkomplexe im Elektrokardiogramm bei normaler Vorhofstätigkeit und beim Vorhofflimmern. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34. 1923.
32. Hofmann, F. B.: Physiologie des Herzens. In: Nagels Handb. d. Physiol. Braunschweig 1909.
33. — Über die Einheitlichkeit der Herzhemmungsfasern und über die Abhängigkeit ihrer Wirkung vom Zustande des Herzens. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67, S. 427. 1917.
34. Hofmeister: Beiträge zur Lehre vom Kreislauf der Kaltblüter. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 44, S. 360. 1889.
35. Jenny: Der Herzmechanismus während des Bulbusdruckes. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, S. 89. 1921.
36. v. Kapff: Über Vorhofsextrasystolie. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Jg. 14, S. 199. 1922.
37. Kaufmann und Rothberger: Beiträge zur Kenntnis der Entstehungsweise extrasystolischer Allorhythmieen. I. Mitt. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 5, S. 349. 1917.
38. — — II. Mitt. Ebenda Bd. 7, S. 199. 1919.
39. — — III. Mitt. Die Wirkung der extrakardialen Herznerven. Ebenda. Bd. 9, S. 104. 1919.
40. — — IV. Mitt. Über Parasystolie, eine besondere Art extrasystolischer Rhythmusstörungen. Ebenda. Bd. 11, S. 40. 1920.
41. — — V. Mitt. Über einfache zahlenmäßige Beziehungen zwischen Normal- und Extrareizrhythmus bei atrioventrikulären und ventrikulären Extrasystolen. Ebenda. Bd. 29, S. 1. 1922 und Klin. Wochenschr. 1922. S. 1840.
42. — — Ein Fall von aurikulärer Parasystolie mit einfachen zahlenmäßigen Beziehungen zwischen Normal- und Extrareizrhythmus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 209. 1923.
43. — — Über extrasystolische Pulsarhythmieen. Wien. klin. Wochenschr. 1920. S. 599.
44. Kisch: Zur Frage der interpolierten Extrasystolen der Vorhöfe sowie der automatisch schlagenden Kammern. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 286. 1922.
45. Kleemann: Der Vagusdruckversuch und seine Bedeutung für die Herzfunktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 130, S. 221. 1919.
46. v. Kries: Die Bedeutung der Bahnbreite für die Reizleitung im Herzen. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 29, S. 84. 1913.
47. Kure und Sakai: Ein Fall von intermittierend auftretender heterotoper Vorhofstachysystolie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 67. 1922.
48. Lewis: The mechanism and graphic registration of the heart beat. London 1920.
49. — The law of cardiac muscle with special reference to conduction in the mammalian heart. Quart. journ. of med. Vol. 14, p. 339. 1921. Ref. Kongr. Zentralbl. Bd. 20, S. 160.
50. Maron und Winterberg: Über Schwankungen des Vorhofkammerintervalls von zum Teil periodischem Charakter und über das präsystolische Geräusch bei Mitralstenose. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 5, S. 7. 1922.

51. Miki und Rothberger: Experimentelle Untersuchungen über die Pause nach Vorhofsextrasystolen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30; S. 347. 1922.
52. Mobitz: Zur Frage der atrioventrikulären Automatie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 257. 1923.
53. — Über die verschiedene Entstehungsweise extrasystolischer Allorhythmieen; ein Beitrag zur Frage der Interferenz mehrerer Rhythmen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 490. 1923.
53a. — Beitrag über das Wesen des zeitlichen Intervalls zwischen Vorhof- und Kammeraktion des menschlichen Herzens. Kongr. f. inn. Med. Wien 1923.
53b. — Die Überleitungsstörung am menschlichen Herzen. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 1376 (Sitzungsbericht).
54. Pan: Über das Verhalten des Venenpulses bei den durch Extrasystolen hervorgerufenen Unregelmäßigkeiten des menschlichen Herzens. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 1, S. 57. 1905.
55. Rehfisch: Der Doppelsinn des Intervalls. Kritische Bemerkungen zur Lehre von den Reizleitungsstörungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 345. 1920.
56. Riegel: Über Arhythmie des Herzens. Volkmanns Samml. klin. Vorträge Nr. 227. 1898.
57. Rihl: Analyse von 5 Fällen von Überleitungsstörungen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 2, S. 83. 1916.
58. Rothberger: Über Extrasystolen und das Hervortreten der Automatie untergeordneter Zentren. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2150.
59. — und Winterberg: Über die Beziehungen der Herznerven zur Form des Elektrokardiogramms. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 135, S. 506. 1910.
60. — — Über die Beziehungen der Herznerven zur automatischen Reizerzeugung und zum plötzlichen Herztode. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 141, S. 343. 1911.
61. — — Über die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 142, S. 461. 1911.
62. Schellong, F.: Untersuchungen über die Ableitung der Aktionsströme vom Thorax. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 27, S. 115. 1922.
63. — Das Aufhören der Tätigkeit des menschlichen Herzens im Tode. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1394.
64. — Elektrokardiographische Beobachtungen am sterbenden Menschen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36, S. 297. 1923.
65. Schrumpf, P.: Über vorübergehende Überleitungsstörungen und Dissoziationen bei habituell verlängertem P-R-Intervall im Elektrokardiogramm. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84, S. 449. 1917.
66. Schrumpf, Pierre: De l'interference de deux rhythmes sinusaux; preuve du dualisme du nodule de Keith. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et de sang. Jg. 13, p. 168. 1920. Ref. Kongr. Zentralbl. Bd. 25, S. 67.
67. Singer und Winterberg: Extrasystolen als Interferenzerscheinung. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 1, S. 391. 1920.
68. Straub, H. und Kleemann: Partieller Herzblock mit Alternans. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 123, S. 296. 1917.
69. — Über partiellen Sinusvorhofblock beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 1386.
70. — Interpolierte ventrikuläre Extrasystolen und Theorie der Reizleitung. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 643.
71. — Kammerautomatie bei partiellem Sinusvorhofblock. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1921. Jg. 8, Nr. 15, S. 225.
72. Straubel: Über einige Fälle von partiellem Sinusvorhofblock und von hochgradiger Sinusarhythmie beim Menschen. I. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 193. 1920. II. Ebenda. S. 216. 1920.
73. Taschenberg: Beiträge zur klinischen Elektrokardiographie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 101. 1921.
74. Tigerstedt: Die Physiologie des Kreislaufs. Bd. 1 u. 2, 2. Aufl., Berlin u. Leipzig 1921.
75. Trendelenburg, W.: Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. Arch. f. Physiol. 1903. S. 271.

76. Weil: Beiträge zur klinischen Elektrokardiographie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 116, S. 486. 1914.
77. Weiser: Beitrag zur Kenntnis der Dissoziation des Herzschlags. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 123, S. 383. 1917.
78. — Medikamentöse Beeinflussung des Reizleitungssystems in den menschlichen Herzkammern. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 61. 1921.
79. — Interpolierte Extrasystolen bei Kammerautomatie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 73. 1922.
80. Wenckebach: Zur Analyse des unregelmäßigen Pulses. I. Extrasystole und Pulsus intermittens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, S. 181. 1899.
81. — II. Über den regelmäßig intermittierenden Puls. Ebenda. Bd. 37, S. 475. 1899.
82. — III. Über einige Formen von Allorhythmie und Bradykardie. Ebenda. Bd. 39. S. 293. 1900.
83. — IV. Über den Pulsus alternans. Ebenda. Bd. 44, S. 218. 1902.
84. — Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903.
85. — Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. Virchows Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. I, 1906; II, 1907; III, 1908.
86. — Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig 1914.
87. — Über Reizleitung und Reizleitungsstörungen im Herzen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 125, S. 222. 1918.
88. Winterberg: Beitrag zur Kenntnis der Störungen in der Reizübertragung des menschlichen Herzens und der Anfälle bei Adam-Stokesschem Symptomenkomplex. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 8, S. 131. 1919.
89. — Extrasystolen als Interferenzerscheinung. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 6, S. 251. 1923.

Vor einem Vierteljahrhundert begann die Lehre von der Physiologie des Herzens ihren großen Aufschwung zu nehmen. Was eingehende experimentelle Forschung uns um die Jahrhundertwende an Kenntnissen gebracht hat, bildet den festen Grundstock, auf dem sich unsere Anschauungen über pathologische Zustände entwickelt haben. Von Klinikern war es in erster Linie Wenckebach, der unser Wissen förderte. Dieser Forscher hat uns mit Hilfe der damals zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethodik, also fast nur durch Registrierung der Pulse und des Spitzenstoßes, die wichtigsten Aufschlüsse über die Unregelmäßigkeiten des Herzschlages gegeben. Ihm verdanken wir das Fundament der Lehre von der Arhythmie. In seinem 1914 erschienenen Buche „Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung“ ist der Stand der damaligen Kenntnisse niedergelegt, auf denen der weiter fortschreitende Ausbau basiert. Mit Hilfe der immer feiner sich entwickelnden Untersuchungsmethodik, speziell der Elektrokardiographie, ist in den letzten Jahren die Erforschung weiterer Fragen aus dem Gebiet der Herzirregularitäten in Angriff genommen. Über die intimen Vorgänge beim Vorhofflimmern, der Arhythmia perpetua, hat Lewis und seine Schüler uns neue Aufschlüsse gegeben. Der Mechanismus des Kammerflimmerns wird von Rothberger und Winterberg, Hering und seinem Schüler Kisch und de Boer erforscht. Wichtige Ergebnisse sind erzielt.

Eine besondere Stellung nehmen die Formen der Pulsirregularität ein, die nicht vollkommen arhythmisch verlaufen, sondern ein mehr oder weniger großes Regelmaß, eine Gruppenbildung, in ihrem Auftreten erkennen lassen. Riegel hatte sie schon 1898 als Allorhythmieen von den Arhythmieen abgetrennt. Als einfachste Allorhythmie ist der Pulsus bigeminus zu betrachten,

ihm schließen sich der Trigeminus, Quadrigeminus usw. an. In neuerer Zeit hat man auch auf kompliziertere Anordnung von Pulsgruppen, die aber immer eine gewisse Regelmäßigkeit zeigen, die Aufmerksamkeit gerichtet. Für die Genese dieser Allorhythmieen kamen Störungen der Reizbildung und der Reizübertragung in Betracht. In neuerer Zeit haben wir eine Reihe wichtiger Aufschlüsse auf Grund von Beobachtungen und Untersuchungen erhalten, die ihren Ausgangspunkt von der Erklärung solcher allorhythmischer Zustände nahmen. Neue Gesichtspunkte sind bei dieser Forschung gewonnen worden, die zunächst für die Analyse dieser Unregelmäßigkeiten und den Mechanismus ihrer Entstehung, darüber hinaus aber auch für die Physiologie und Pathologie des Herzens allgemein von Bedeutung sind. Es sollen deshalb auf Grund eingehender Erörterung der Allorhythmieen infolge Störung der Reizbildung und der Reizübertragung die Resultate dargelegt werden, die bisher erzielt sind, und die Bedeutung des Gewonnenen erörtert werden. Nur der Mechanismus dieser Störungen soll dabei besprochen werden unter Zugrundelegung der elektrokardiographischen Bilder. Andere Fragen werden nur angeschnitten werden, soweit sie zum Verständnis der Darlegungen nötig sind.

A. Die Allorhythmieen infolge Störung der Reizbildung.

Die wichtigste Störung der Reizbildung ist die Extrasystole. Es ist bekannt, daß Bigeminien, Trigeminien usw. durch Extrasystolie zustandekommen können, aber auch längere Gruppen von Herzschlägen, in denen Extrasystolen und Normalsystolen in bestimmter Anordnung wechseln. Längere Perioden von aufeinander folgenden heterotop entstehenden Systolen sehen wir bei der paroxysmalen Tachykardie. Eine weitere Störung der Reizbildung haben wir bei denjenigen Allorhythmieen, die infolge Reizbildung mehrerer Zentren nebeneinander entstehen, und die bis vor einigen Jahren noch nicht systematisch erforscht waren. Sie führen zu Interferenzerscheinungen. Die neueren Untersuchungen, die in diesem Kapitel beschrieben werden sollen, haben dazu geführt, daß zwischen Extrasystolen und Interferenzen enge Beziehungen aufgedeckt worden sind, und daß der Entstehungsmechanismus mancher extrasystolischer Allorhythmieen schließlich durch rhythmische Reizbildung mehrerer Zentren erklärt wird. Es ist infolgedessen nötig, bei unseren Betrachtungen von den bisherigen Anschauungen über das Zustandekommen der Extrasystolen auszugehen.

I. Über die Ursachen der Extrasystolen.

Extrasystolen lassen sich im Tierexperiment dadurch erzeugen, daß das Herz an irgendeiner Stelle künstlich (mechanisch, elektrisch, thermisch, chemisch) gereizt wird. Wenckebach (80, 81) hat es zuerst ausgesprochen, daß die Erscheinungen, die man am Menschen als Pulsus bigeminus usw., als Pulsus intermittens und als frustrane Kontraktionen kannte, mit den Extrasystolen des Experiments identisch sind. Er hat die Bezeichnung dieser Rhythmusstörungen als „Extrasystolen“ aus dem Tierexperiment in die Klinik übernommen und definiert die Extrasystolen als solche Kontraktionen des ganzen Herzens oder von Herzabteilungen, welche nicht zum

regelmäßigen Herzrhythmus gehören (86, S. 32). Es sind „extrane Systolen", durch überzählige rhythmusfremde Reize bedingt.

Über die eigentlichen Entstehungsursachen der Extrasystolen beim Menschen ist man bisher noch durchaus im unklaren. „Abgesehen von der künstlichen Reizung des Herzens läßt uns das Experiment über die intimsten Vorgänge bei der Entstehung der Extrasystole noch nahezu völlig im Dunkeln". Seit Wenckebach diesen Satz 1914 ausgesprochen hat, sind wir nicht viel weiter mit unseren positiven Kenntnissen gekommen. Wohl kennen wir die Bedingungen, unter denen es beim Menschen zur Extrasystolie kommen kann: es ist dies der Einfluß gewisser Gifte, namentlich der Digitalis und des Adrenalins, die das Auftreten von Extrasystolen fördern. Es ist dies ferner ganz besonders der Einfluß der extrakardialen Herznerven, deren Reizung die Bedingungen für das Zustandekommen von Extrasystolen herbeiführen kann. Aber wir dürfen uns nicht darüber täuschen, daß wir damit eben nur die Bedingungen und nicht die Ursachen nennen. Für diese sind wir auf Annahmen angewiesen, die sich zum Teil auf experimentelle Erfahrungen stützen.

Ausgehend von Herings Beobachtungen (21), daß die Pulsunregelmäßigkeiten, die sich am Tierherzen durch Erschwerung des Blutabflusses aus den Ventrikeln erzielen lassen, mit künstlich durch Extrareize erzeugten Herzschlägen bis in die Details übereinstimmen, hat man für das klinische Vorkommen der Extrasystolen zum Teil die Steigerung des intrakardialen Drucks erwogen. Demgegenüber weist aber Wenckebach darauf hin, daß Extrasystolie nur bei maximaler Drucksteigerung durch maximale Verengerung der Aorta zustande kommen kann [de Heer (20)], Verhältnisse, wie sie beim Menschen nie angetroffen werden.

Eine Hypothese von Edens und Huber (7) nimmt an, daß die Ursache (für die Digitalisbigeminie) in einer erhöhten Reizbildung und Reizbarkeit im Bereich heterotoper Herzbezirke zu suchen sei. Die Herzkammern arbeiten mit einem Überschuß an Reizbarkeit und Reizmaterial, so daß nach einer Normalkontraktion ein Rest von Reizbarkeit und Reizmaterial übrig bleibt, der nun seinerseits eine Extrakontraktion hervorruft. Wenckebach (84) hatte früher bereits eine ähnliche Ursache erörtert, hatte sie aber abgelehnt, weil dabei das Gesetz der refraktären Phase nicht berücksichtigt wird: denn durch eine Kontraktion wird das vorhandene Reizmaterial stets völlig vernichtet, der Muskel wird refraktär.

Als gangbarste Erklärung akzeptiert W. Frey (14) diejenige, daß der nomotope Reiz als solcher die Ursache für alle nachfolgenden heterotopen Erregungen abgibt. Wenckebach (85) erwägt nämlich die Möglichkeit, daß die Systole selbst zum Reiz für die zweite (Extra-) Systole wird, bei mehreren aufeinander folgenden Extrasystolen die zweite für die dritte usw.: der Herzmuskel reagiert auf den Reiz in abnorm veränderter Weise. In diesem Sinne glaubt Frey, daß zunächst bei normal schlagendem Herzen heterotope Bezirke stets in ihrer Reizbildung gefördert werden, sobald die Erregung des führenden Zentrums ihnen zugeleitet wird; diese heterotope Reizbildung genügt aber normalerweise nicht, um die Reizschwelle zu überschreiten: erst die pathologisch erhöhte Reizbildung in einem solchen heterotopen Bezirk vermag eine Kontraktion hervorzurufen, aber nur dann, wenn unter der Einwirkung des zugeleiteten nomotopen Reizes die heterotope Reizbildung momentan anschwillt. Daß eine

Steigerung der automatischen Reizerzeugung gewisser Herzteile zum Auftreten von Extrasystolen führen kann, hat schon Engelmann ausgesprochen.

Wenckebach (85, III) hat weiterhin auf den Zusammenhang von Leitungsstörungen und Extrasystolen hingewiesen. Durch eine örtliche Hemmung der Reizleitung etwa könne in einem begrenzten Muskelbezirk bei einer Systole die Kontraktion ausbleiben; dann wird hier das Reizmaterial während der Hauptsystole immer weiter anwachsen und wird, sobald die Anspruchsfähigkeit des Herzens wieder genügend hergestellt ist, nach Ablauf der Hauptsystole zu einer Extrakontraktion führen. In ähnlichem Sinne denkt sich wohl Hering (28) die Entstehung von Extrasystolen an Stellen des Herzens, die bei der vorhergehenden Normalkontraktion asystolisch geblieben sind. Diese können dann zum Ausgangspunkt von Extrakontraktionen werden.

Die Hoffnung Wenckebachs (86, S. 56), daß uns die pathologische Anatomie für gewisse Formen der Extrasystolie neue Gesichtspunkte weisen wird, hat sich bisher nicht erfüllt. Es hat sich am Herzen kein einwandfreies anatomisches Substrat für die Entstehung der Extrasystolen auffinden lassen. Wenn auch anatomische Veränderungen des Herzmuskels an sich imstande sein dürften, extrasystolische Kontraktionen hervorzurufen, so stehen demgegenüber doch jene zahllosen Fälle, bei denen sich bei Lebzeiten vorhandene Extrasystolen nicht so erklären lassen.

Ist unser Wissen über die Entstehungsursache der Extrasystolen somit noch sehr dürftig, so haben doch experimentelle und klinische Beobachtungen andere Gesichtspunkte zur Beurteilung der den Extrakontraktionen zugrundeliegenden Extrareize beigebracht. Lewis (48) steht auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen auf dem Standpunkte, daß das Herz imstande sei, Kontraktionen von grundsätzlich verschiedenem Typus zu erzeugen. Der Normalreiz und der die Extrasystolen hervorrufende Reiz seien qualitativ verschieden. So unterscheidet er die „homogenetischen" normalen und die „heterogenetischen" pathologischen Kontraktionen. Für einen wesentlichen Grund, beide voneinander zu trennen, hält Lewis die Verschiedenheit in der Art des Auftretens. Die homogenetischen Reize entstehen rhythmisch: das sind die normalen Sinusreize, das sind ferner die rhythmischen Schläge der Kammerautomatie, welche auftreten, wenn die Herzkammern aus irgendeinem Grunde vom Sinusknoten keine Reize mehr erhalten, also etwa beim Herzblock (Experiment: zweite Stanniussche Ligatur). Die Pause vor dem ersten automatischen Schlage wird als „präautomatische Pause" bezeichnet. Den heterogenetischen Kontraktionen aber liegt keine rhythmische Reizbildung zugrunde: das sind vor allem die Extrasystolen; sie könnten sich während langer kompensatorischer Pausen wiederholen und tun es doch nur ausnahmsweise. Ein weiterer Unterschied liegt in der Zeit des Auftretens: die heterogenetischen Extrasystolen erscheinen vorzeitig, die gleichfalls zu den heterogenetischen Kontraktionen gerechnete paroxysmale Tachykardie setzt plötzlich mit voller Frequenz ein, während die davon qualitativ verschiedenen kammerautomatischen Schläge erst verhältnismäßig spät nach einer präautomatischen Pause auftreten.

Zu einer teilweise entgegengesetzten Auffassung in dieser Hinsicht ist Hering gekommen. Er hebt gerade hervor (26, 28), daß die spontan auftretenden Extrasystolen vielfach auf Extrareizen beruhen, die nichts anderes sein dürften als heterotope Ursprungsreize. Auch er macht zwar einen Unterschied zwischen

„nomotypen“ und „heterotypen“ Reizen (27), zählt aber zu den letzteren nur diejenigen Extrakontraktionen, die auf ähnliche Art wie im Tierversuch entstehen: also etwa mechanisch, bei Drucksteigerung.

Es fragt sich nun, welche der beiden Auffassungen mehr für sich hat. Diese Frage ist von einer gewissen Wichtigkeit. Denn da wir bei unserem Suchen nach den Entstehungsursachen der Extrasystolen nicht weitergekommen sind und uns mit der Annahme von für einzelne Fälle mehr oder weniger wahrscheinlichen Hypothesen bisher noch immer begnügen mußten, verspricht es vielleicht Erfolg, diesen anderen Weg weiter zu verfolgen. Vielleicht ist es möglich, durch systematische Untersuchungen über die Art der Entstehung von zu Extrasystolen führenden Extrareizen auch der Klärung der bisher noch dunklen Ursachen dieser Rhythmusstörungen näher zu kommen. Dabei versprachen diejenigen Formen der Extrasystolie, bei denen die vorzeitigen Schläge als Allorhythmie in gesetzmäßigen Perioden auftreten, am meisten Erfolg, weil hier die Gesetzmäßigkeiten eine verhältnismäßig verläßliche Handhabe bieten konnten.

Es ist das große Verdienst von Kaufmann und Rothberger, den Versuch einer Klärung auf diesem Wege unternommen zu haben. Kaufmann und Rothberger nahmen experimentelle Allorhythmieen zum Ausgangspunkt systematischer klinischer Untersuchungen, die eingehend geschildert werden müssen. Wir werden in diesem Zusammenhang die Frage der Interferenz mehrerer Rhythmen besprechen und der neueren Beurteilung dieser Frage und Fortschritten in dieser Richtung gerecht zu werden versuchen.

II. Die Pararhythmie.

1. Die experimentellen Grundlagen einer rhythmischen Extrareizbildung.

Kaufmann und Rothberger (37) reizten den Vorhof eines spontan schlagenden Hunde- oder Katzenherzens mit Hilfe eines Metronoms durch rhythmische Einzelschläge. Es ergab sich, daß jede rhythmische Reizung des Vorhofs eine regelmäßig gebaute Allorhythmie zur Folge hat, und zwar auch dann, wenn das Intervall zwischen den künstlichen Reizen nicht ein Vielfaches des Spontanrhythmus beträgt.

Abb. 1. Allorhythmie durch künstliche Extrasystolen mit verkürzter kompensatorischer Pause.

Abb. 1 zeigt den Vorgang in einem schematisierten Pulsbild [Kaufmann und Rothberger (43)]. Man erkennt die Spontanpulse, die im Abstand von $17^1/_2$ einander folgen. Die abwärts gerichteten Pfeile bezeichnen den Moment der künstlichen Reizung, der hier Intervalle von 68 gegeben sind. Auf den jedesmaligen Reiz erfolgt eine Extrasystole, die von einer verkürzten kompensatorischen Pause von 25 gefolgt ist.

Rufen wir uns kurz die geläufigen Anschauungen über das Zustandekommen der postextrasystolischen Pause ins Gedächtnis zurück. Die Pause nach einer Vorhofsextrasystole kann vollkommen kompensierend sein, oder sie ist verkürzt kompensatorisch. Empfängt nämlich der Vorhof einen künstlichen oder spontanen vorzeitigen Reiz, der zur Extrasystole führt, so breitet sich die

Erregung nicht nur auf die Kammer aus und führt dort zur Kontraktion, sondern greift auch retrograd auf den Sinusknoten zurück. Trifft sie so spät am Sinusknoten ein, daß sie erst nach der nächsten dort fälligen Normalkontraktion anlangt, so stößt sie am Sinus auf refraktäres Gewebe und erlischt. Das Herz muß wieder einen weiteren Sinusschlag abwarten, der es zur Kontraktion bringt. Das Intervall zwischen den beiden die Extrasystole einrahmenden Normalschlägen ist also gleich zwei Normalintervallen: die postextrasystolische Pause ist kompensatorisch. In gleicher Weise kommt auch das kompensierende Intervall nach einer ventrikulär ausgelösten Extrasystole zustande.

Anders aber, wenn der Reiz den Sinusknoten noch vor der fälligen nomotopen Kontraktion erreicht: dann vernichtet er das dort bis dahin aufgebaute Reizmaterial. Der Aufbau des zur nächsten Systole notwendigen Reizmaterials beansprucht dann die Dauer eines Normalintervalls: der Sinusrhythmus wird verschoben. Die Summe des präextrasystolischen und postextrasystolischen Intervalls ist dann nicht gleich zwei Normalintervallen, sondern kürzer: verkürzte kompensatorische Pause. Die postextrasystolische Pause setzt sich zusammen aus der Zeit, die der Reiz braucht, um auf den Sinus geleitet zu werden, und der Sinusperiode.

Welche Art der Pause zustande kommt, das bestimmt in erster Linie der Zeitpunkt und der Ort des Extrareizes: ob er früh oder spät in der Diastole eintrifft und einen wie großen Weg er bis zum Sinusknoten zurückzulegen hat.

Die Differenz zwischen der unvollständigen kompensatorischen Pause und einem angrenzenden Normalintervall wird als „Rückleitungszeit" bezeichnet. Gegen diese Benennung machen Kaufmann und Rothberger (42, S. 218) Einwände. Sie haben bei der Ausmessung von Kurven oft so große Werte erhalten, daß die Annahme, der im Vorhof entstehende Reiz brauche solange Zeit, um zum Sinus zu gelangen, wenig Wahrscheinlichkeit hat. Ferner schwanken die Längen der angrenzenden Normalintervalle, sowie nach experimentellen Untersuchungen [Miki und Rothberger (51)] die Werte für die Rückleitungszeit oft in weiten Grenzen in Abhängigkeit von dem Tonus der extrakardialen Herznerven und von anderen Faktoren, so daß sich bei Ausmessungen an klinischen Kurven nichts Sicheres sagen läßt. Kaufmann und Rothberger schlagen daher — da ein Name für die Strecke erwünscht ist — die Bezeichnung „Verschiebungszeit" vor.

In dem Ausgangsexperiment von Kaufmann und Rothberger entsteht also eine unvollständig kompensatorische Pause; der normale Rhythmus wird verschoben. Nach der Pause beginnen wieder die Normalsystolen, die wiederum durch eine Extrasystole unterbrochen werden. Man erkennt die regelmäßige Gruppenbildung, die erhalten bleibt, solange Reizrhythmus und Spontanrhythmus konstant sind. Nach der jedesmaligen Verschiebung des Sinusrhythmus beginnen die Gruppen stets wieder von vorne, und die Kupplung[1]) muß gleich bleiben. Es erhellt weiter, daß die Allorhythmieen anders ausfallen müssen, wenn einer der beiden Rhythmen sich verändert. Man kann also sagen, daß jeder am Vorhof angreifende rhythmische Reiz zu einer aurikulären Allorhythmie führen muß, aber unter der Voraussetzung, daß keine vollständige

[1]) Unter Kupplung versteht man das Intervall, das die Extrasystole mit der vorhergehenden Normalsystole verbindet.

Kompensation zustande kommt, daß also der Reizrhythmus den Sinusrhythmus sozusagen willkürlich verschieben kann.

Anders ist es bei den Vorhofsextrasystolen, die vollkommen kompensiert werden, und bei den ventrikulär einfallenden Extrareizen: hier kann der Reizrhythmus nicht eigenmächtig verschiebend eingreifen, er bleibt an den Sinusrhythmus gebunden, da dieser trotz jeder Störung wieder durchgreift. Es kommt also nach dem Auftreten einer Extrasystole der nächste Normalschlag genau zu derselben Zeit, zu der er gekommen wäre, wenn keine Rhythmusstörung stattgefunden hätte.

Abb. 2 ist die schematische Darstellung eines Stückes der Tabelle 7 aus der ersten Mitteilung von Kaufmann und Rothberger (37). Normalrhythmus und Extrarhythmus stehen im Verhältnis 7 : 10. Die erste Kupplung ist willkürlich gewählt: 6 Zeiteinheiten nach dem ersten Normalschlag soll der erste Extrareiz einfallen. Es ergibt sich nun bei den gewählten Intervallen, daß der zweite, vierte, sechste, siebente, neunte usw. Extrareiz in die Refraktärphase der Spontansystolen fallen bzw. mit deren Beginn zusammentreffen und deshalb unwirksam bleiben; die übrigen haben eine Extrakontraktion zur Folge. Es ergibt sich ferner, daß die Kupplungen, die die wirksamen Extrakontraktionen

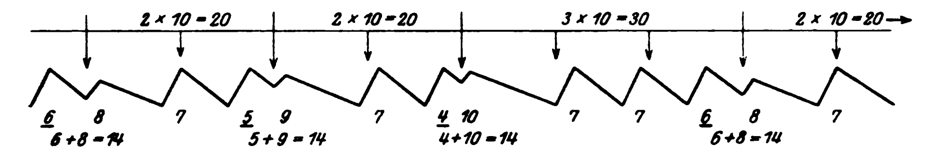


Abb. 2. Allorhythmie durch Extrasystolen mit kompensatorischer Pause.

mit den vorhergehenden Normalschlägen verbinden, ungleich lang sind, sie betragen 6, 5, 4 Zeiteinheiten. Die postextrasystolischen Pausen sind vollkommen kompensatorisch (Normalintervall 7; $6 + 8 = 2 \times 7$; $5 + 9 = 2 \times 7$; $4 + 10 = 2 \times 7$). Nach je 3 Extra- und 7 Normalsystolen ist die Gruppenbildung abgeschlossen und beginnt aufs neue. Die Gruppe enthält also soviel Schläge, wie das Reizintervall Zeiteinheiten zählt.

Diese Tatsache — für die Kaufmann und Rothberger noch eine Reihe anderer Beispiele mit anderen Reizfrequenzen anführen — führt zu dem hier zugrunde liegenden Gesetz: die Gruppe ist dann abgeschlossen und fängt wieder von vorne an, wenn Reiz- und Normalfrequenz das kleinste gemeinschaftliche Vielfache erreicht haben. Für das vorliegende Beispiel läßt sich abzählen, daß 7 Reizintervalle genau solange dauern wie 10 Normalintervalle, nämlich 70 Zeiteinheiten, so daß der 8. Reiz sich mit derselben Kupplung an die vorangehende Normalsystole anschließt wie der erste. Für die Gültigkeit dieses Gesetzes sind zwar noch einige Voraussetzungen zu erfüllen, auf die hier aber nicht näher eingegangen werden soll.

Auch diese ventrikuläre Allorhythmie muß sich verändern, wenn sich einer der beiden Rhythmen verändert. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Gruppenbildungen bei aurikulären künstlichen Reizen mit verkürzter Pause aber entstehen hier viel längere und kompliziertere Gruppen. Während dort nur eine Extrasystole auftrat, nach welcher die Gruppe wieder von vorn anfing,

sehen wir hier mehrere Extrasystolen vor Abschluß der jedesmaligen Gruppe. Der Faktor, welcher den inneren Bau der Allorhythmie hier entscheidend beeinflußt, ist die refraktäre Phase. Vermöge seiner konstanten Frequenz wird jeder wirksame Extrareiz sich langsam in einer bestimmten Richtung innerhalb der Diastole des Normalreizes verschieben, bis er in die refraktäre Phase fällt und sich infolgedessen nicht durchsetzen kann. An Abb. 2 fällt der erste Extrareiz 6 Zeiteinheiten, der dritte 5, der fünfte 4 Zeiteinheiten hinter den Normalschlag; der siebente erfolgt nach 3 Zeiteinheiten und trifft damit noch während der Dauer der Systole ein.

Nun ist aber auch umgekehrt das Zustandekommen der Spontansystolen von der refraktären Phase der Extrasystolen abhängig. Man kann sich ohne weiteres klarmachen, daß bei entsprechender Reizfrequenz auch mehrere Extrasystolen hintereinander auftreten können, die den Normalrhythmus nicht aufkommen lassen, solange er auf extrasystolisch noch refraktären Herzmuskel stößt. Das Intervall zwischen zwei aufeinander folgenden Extrasystolen ist dann die Extrareizperiode. Im Gegensatz zu dieser Benennung bezeichnen wir das Intervall zwischen zwei Extrasystolen, die durch eine oder mehrere Normalsystolen voneinander getrennt sind, mit Extrasystolenintervall.

Die geschilderten experimentellen Beobachtungen von Kaufmann und Rothberger führe ich auch deshalb so genau an, weil an ihnen das Prinzip der „Interferenz zweier Rhythmen" sich klar erkennen läßt. Die Analyse von klinischen Arhythmieen als Interferenz mehrerer Rhythmen ist zwar lange vor diesen Versuchen durchgeführt. Besonders Wenckebach (85, 86) hat das Vorkommen dieser Rhythmusstörungen beim Menschen an der Hand einer Reihe von Pulskurven von komplizierten Fällen dargelegt. Wir werden später darauf noch zu sprechen kommen. Für uns sind aber gerade die Experimente von Kaufmann und Rothberger erstens ein gutes Beispiel für das Zustandekommen der Interferenz mehrerer Rhythmen überhaupt; zweitens aber bilden sie den Ausgangspunkt von neuen systematischen Untersuchungen und Kurvenanalysen, die Kaufmann und Rothberger in mühevoller Durchrechnung vornehmen und mit denen sie die Frage zu lösen versuchen, ob nicht auch viele der beim Menschen vorkommenden extrasystolischen Allorhythmieen auf eine ähnliche Art entstehen, also durch rhythmische Reizbildung in einem untergeordneten Zentrum erklärt werden können. Kaufmann und Rothberger erkannten die Schwierigkeiten, die solcher Deutung entgegenstanden, und suchten sie mit zum Teil überzeugenden Erklärungen und Hypothesen zu überbrücken.

2. Die Formen der Pararhythmie.

a) Die Interferenz zweier Rhythmen.

In den Experimenten spielten zwei Reizbildungsstellen gegeneinander, eine natürliche und eine künstliche: es kam eine einfache Interferenz zweier Rhythmen zustande. Nun gilt in der Herzphysiologie der Satz, daß dasjenige Reizbildungszentrum die Führung über das Herz hat, das mit der höheren Automatie ausgestattet ist, also die höhere Frequenz besitzt. Kommt es zu einer Interferenz zweier natürlicher, in irgendwelchen Teilen des Herzens entstehender Rhythmen, so ist es notwendig, daß zwischen diesen beiden Reizbildungsstellen eine Blockierung besteht. Wäre das nicht der Fall, so würde die von einem

Zentrum ausgehende Erregung jedesmal auch das in dem anderen Zentrum sich ansammelnde Reizmaterial vernichten, bevor es die Reizschwelle erreichen und seinerseits eine Kontraktion hervorrufen kann. Das klassische Beispiel einer Interferenz zweier Rhythmen ist der totale Herzblock: infolge gänzlicher Aufhebung der Reizleitung im Hisschen Bündel kann weder der Vorhofsreiz die Kammer erreichen, noch umgekehrt. Wenn man also im Herzen entstehende Extrasystolen dadurch erklären will, daß ein sekundärer Reizbildungsherd langsamere rhythmische Reize abgibt, von denen diejenigen, die nicht in die refraktäre Phase der Normalsystolen fallen, vorzeitige Kontraktionen hervorrufen, so ist es notwendig anzunehmen, daß dieses untergeordnete Zentrum vor der von der normalen Ursprungsstelle ablaufenden Kontraktionswelle geschützt ist: es muß eine **„Schutzblockierung"** bestehen, damit die Extrareizbildung durch den frequenteren Sinusreiz nicht fortwährend gestört wird. Diese Annahme einer Schutzblockierung von Kaufmann und Rothberger ist eine notwendige Arbeitshypothese.

Man muß eine solche Schutzblockierung voraussetzen, damit der vorgezeigte Weg der Analyse von Allorhythmieen überhaupt beschritten werden kann.

Bei Elektrokardiogrammen mit Extrasystolen, die vom Menschen gewonnen sind, ist es schwierig, eine rhythmische Extrareizbildung aufzudecken. Man wird nie die Regelmäßigkeit in der Abgabe sowohl des Sinus- als auch des Extrarhythmus annehmen dürfen, wie sie im Experiment besteht. Die Intervalle zwischen zwei Systolen sind ja beim Menschen nie vollkommen gleich. Zumal ein mit wechselndem Vagustonus stärker schwankender Sinusrhythmus muß die gesetzmäßige Wiederkehr derselben Gruppe verwischen. Ferner kann es vorkommen, daß infolge geringer Schwankungen der Erregbarkeit ein eben an der Reizschwelle stehender extrasystolischer Reiz unterschwellig wird und nicht zur Kontraktion führt. Es ist also nach Kriterien zu suchen, die erlauben, eine klinische Allorhythmie auch in dem geforderten Sinne aufzulösen.

Bekanntlich zeigt der am Sinus gebildete Normalrhythmus die stärksten Schwankungen in seiner Regelmäßigkeit im Verhältnis zu anderen Reizbildungsstellen. Die Hemmungs- und Förderungsfasern haben hier ihren Hauptangriffspunkt, den Herzschlag chronotrop zu beeinflussen. Die abwärts gelegenen Zentren weisen lange nicht diese rhythmische Empfindlichkeit auf: eine automatische Kammerschlagfolge zeigt eine sehr konstante Frequenz auch unter Bedingungen, die die Sinusreizbildung im hemmenden und akzelerierenden Sinne anregen. So wird man auch a priori annehmen müssen, daß ein bestehender Extrareizrhythmus sein Tempo festhält, auch wenn die Intervalle zwischen den Normalsystolen sich verändern. Diese Bedingung hielt Frey (14) für die Annahme einer Interferenz zweier Rhythmen für unerläßlich.

Erleichtert wird die Analyse, wenn sich innerhalb allorhythmischer Gruppen zwei oder mehrere Extrasystolen befinden, die unmittelbar aufeinander folgen. Das Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Extrasystolen ist dann die Extrareizperiode und von der Kurve direkt abzulesen. Die Entfernung derjenigen Extrasystolen untereinander, die dann durch einen oder mehrere Normalschläge voneinander getrennt sind (Extrasystolenintervalle), muß dann genau oder doch fast genau ein Multiplum dieser Extrareizperiode betragen.

Die Abhängigkeit des Zustandekommens der Extrakontraktionen von der refraktären Phase bedingt ferner, daß die Kupplungen ungleich lang sind, in der Art, wie es Abb. 2 zeigt. Als selbstverständlich braucht nicht weiter erläutert zu werden, daß die Extrasystolen dieselbe Form des Elektrokardiogramms zeigen müssen, damit man ihren Ursprung an dem gleichen Orte annehmen darf.

Sind diese Bedingungen erfüllt, so ist es noch verhältnismäßig einfach, einen Interferenzrhythmus zu diagnostizieren. Einen hierher gehörigen Fall beschreibt W. Frey (14, S. 153). Auf einen weiteren Fall, den Singer und Winterberg (67) genau analysiert haben, muß hier ausführlich eingegangen werden, weil er das Interferenzprinzip besonders klar hervortreten läßt. Wir werden dabei gleich weitere Eigentümlichkeiten dieser Allorhythmie kennen lernen.

Von einem Patienten erhielten Singer und Winterberg Elektrokardiogramme, die einzelne und Gruppen von Extrasystolen vom rechtsventrikulären Typ zeigten. Der Sinusrhythmus ist nicht vollkommen regulär, es besteht bei ruhigem Verhalten des Untersuchten eine beträchtliche Sinusarhythmie; die Sinusperioden schwanken zwischen 0,64 und 1,08 Sekunden. Unter den Sinusschlägen finden sich verstreut zahlreiche Extrasystolen, die in der Ruhe nur ausnahmsweise vereinzelt, in ihrer überwiegenden Mehrzahl aber paarweise auftreten; manchmal folgen drei, selten vier oder gar fünf Extrasystolen nacheinander.

Die gepaarten und in Reihen auftretenden Extrasystolen machen es leicht, den Extrareizrhythmus zu bestimmen; die Frequenz ist — wie in dem angeführten experimentellen Beispiel — langsamer als die Schlagzahl der Normalsystolen. Überdies ist der Extrareizrhythmus viel regelmäßiger als der Sinusrhythmus, die Extrareizperioden schwanken nur zwischen 0,97 und 1,07 Sekunden. Ist die Dauer dieser direkt meßbaren Extrareizperiode in den Kurven einmal bestimmt, so braucht man nur die Länge der Extrasystolenintervalle — d. i. also der Intervalle zwischen zwei Extrasystolen, die durch Normalschläge unterbrochen werden — abzugreifen. Man erkennt dann aus den Kurven und Tabellen von Singer und Winterberg ohne weiteres, daß diese Intervalle ein Vielfaches der Extrareizperiode betragen, also x mal 0,97 bis x mal 1,07 Sekunden: die Extrareizperiode bleibt erhalten (s. auch weiter unten S. 500).

Bezüglich der Kupplung, also der Anschlußstrecke der Extrasystole an die voraufgehende Normalsystole, ergeben sich für den vorliegenden Fall folgende Schlüsse. Es ist aus den Kurven zu entnehmen, daß dann, wenn zwei Extrasystolen aufeinander folgen, die Kupplung der ersten ausnahmslos beträchtlich kürzer ist als die Extrareizperiode. Sie mißt 0,42—0,58 Sekunden, die Extrareizperiode, wie oben erwähnt, aber 0,97—1,07 Sekunden.

Kaufmann und Rothberger (38, S. 218) haben das entgegengesetzte Verhalten beobachtet, sie fanden die Kupplung länger als die nachfolgende Extrareizperiode. Sie erklären die Regel daraus, daß die erste Extrasystole erst nach dem Ende der refraktären Phase des Normalschlages kommen kann, während sie selbst viel früher von einer zweiten gefolgt wird, wenn das Tempo der heterotopen Reizbildung entsprechend rasch ist. Bei Singer und Winterberg ist aber im Gegensatz zu dem Fall von Kaufmann und Rothberger das Extrareiztempo langsamer als das Sinustempo, und hiermit begründen die Autoren auch den Unterschied der Beobachtungen.

Ist die Extrareizperiode kürzer als die Normalperiode, aber länger als die refraktäre Phase, so erhält man für die Kupplung folgende Grenzwerte: die kleinste Kupplung wird gleich sein der Extrareizperiode und die längste gleich der Normalperiode.

In Abb. 3 a zeigt das Rechteck N-P eine Normalperiode, der schraffierte Teil bezeichnet die refraktäre Phase. Die Extrareizperiode (E-P) ist durch zwei Pfeile begrenzt. Die Abbildung erläutert das Zustandekommen der kleinsten Kupplung: ein Extrareiz (1) kann frühestens am Anfang der Normalsystole eintreffen, um unwirksam zu bleiben. (Käme er noch früher, so träfe er am Ende der Diastole ein und führte zu einer Kontraktion.) Der nächste Extrareiz (2) folgt nach Ablauf der Extrareizperiode, also nach vorgeschriebener Zeit, trifft in die Diastole und wird manifest. Die kleinstmögliche Kupplung, Normalsystole-Extrasystole (0—2) ist also gleich der Extrareizperiode 1—2.

Aus Abb. 3 b erkennt man in gleicher Weise das Zustandekommen der längsten Kupplung: ein Extrareiz (1) kann, um noch unwirksam zu bleiben, spätestens am Ende der refraktären Phase der Normalsystole eintreffen. Extrareiz 2 führt wieder zur Extrasystole. Größtmöglichste Kupplung 0—2 = fast der Länge

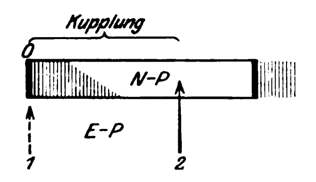


Abb. 3a. Zustandekommen der kleinsten Kupplung.

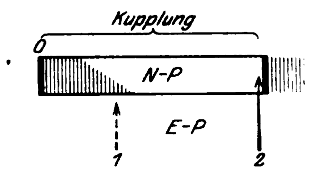


Abb. 3b. Zustandekommen der längsten Kupplung.

der Normalperiode. Im allgemeinen wird der in Abb. 3 a dargestellte Grenzfall der kleinstmöglichen Kupplung nicht eintreffen, sondern die Kupplung wird länger sein als die Extrareizperiode, wie es der Regel von Kaufmann und Rothberger entspricht.

Ist hingegen die Extrareizperiode länger als die Normalperiode, so erreicht die Kupplung ihr Maximum zwar ebenfalls mit der Dauer der Normalperiode, was wohl ohne weiteres klar ist. Daraus geht hervor, daß die Kupplung unter allen Umständen kleiner ist als die Extrareizperiode. Was aber die kleinste hierbei mögliche Kupplung anbetrifft, so ergibt die Überlegung von Singer und Winterberg: bei der Interferenz zweier voneinander unabhängiger Rhythmen müssen die dem langsameren Extrareizrhythmus entsprechenden Erregungen infolge der beständigen Phasenverschiebungen zu den verschiedensten Zeiten nach einer Normalsystole einfallen. Fallen sie in die refraktäre Phase der Normalperiode, so bleiben sie unwirksam; treffen sie in der erregbaren Phase ein, werden sie manifest; der wirksame Extrareiz, der den kleinsten Abstand von der vorhergehenden Normalsystole haben soll, muß unmittelbar nach Ablauf der refraktären Phase in den Anfang der Diastole einfallen. Mit anderen Worten: Ist die für einen Extrareiz refraktäre Phase beendet, so kann ein solcher wirksam werden: es wird also in einer genügend langen Beobachtungsreihe die kleinste Kupplung gleich sein der refraktären Phase für den wirksamen Extrareiz unter der Voraussetzung verschieden

langer Kupplungen und einer Extrareizperiode, die länger ist als die Normalperiode (Singer und Winterberg).

Es ist dabei nicht angängig, die refraktäre Phase gleich der Systolendauer zu setzen. Die refraktäre Phase ist kein absoluter Wert, sie ist für einen stärkeren Reiz kürzer und für einen schwächeren länger. Umgekehrt ergibt sich für Singer und Winterberg aus der Analyse ihres Falles: Da die Dauer der Systole (R + T im Elektrokardiogramm) 0,34 Sekunden, die kürzeste Kupplung 0,42 Sekunden beträgt, so kann man annehmen, daß der Extrareiz von geringer, wahrscheinlich sogar von geringerer Intensität ist als der Normalreiz.

Es sind also bekannt: Normalreizperiode, Extrareizperiode und die refraktäre Phase für den Extrareiz. Die weitere Frage ist zu entscheiden, ob das Ausbleiben der unwirksamen Extrasystolen in diesem Falle nur darauf beruht, daß sie mit weniger als 0,42 Sekunden (der für sie refraktären Phase) Abstand von den Ventrikelsystolen einfallen. Das ist in der Tat der Fall und läßt sich aus den Kurven und Tabellen herauslesen: jede Extrasystole, die früher als 0,42 Sekunden zu erwarten ist, bleibt aus. Umgekehrt ergibt auch die Kurvenanalyse, daß auch die latent bleibenden Normalsystolen deswegen nicht zur Auswirkung kommen, weil sie ihrerseits in die refraktäre Phase der Extrasystolen fallen.

Diese Tatsachen sind deshalb von Wichtigkeit, weil sie zeigen, daß auch bei den vorhandenen Schwankungen im Sinusrhythmus das aus den Interferenzrhythmen entstehende Kurvenbild von der refraktären Phase entscheidend beeinflußt wird, „daß das Kommen und Gehen der Extrasystolen aus den mathematischen Bedingungen der Interferenz abgeleitet werden kann" (Singer und Winterberg).

An diesem Fall, dem „klassischen Beispiel der Interferenz zweier Rhythmen", konnten im Anschluß an Singer und Winterberg die Grundzüge dieser Allorhythmie dargelegt werden.

Es ist oben schon darauf hingewiesen, daß das Maß, in dem der Haupt- oder Extrarhythmus sich in seiner Wirkung auf das Herz Geltung verschafft, weitgehend von der Frequenz der beiden Reizbildungsstellen abhängig ist. In dem Fall von Singer und Winterberg ist der Extrareizrhythmus der langsamere. Infolgedessen bleibt die Zahl der manifest werdenden Extrasystolen hinter der Zahl der Normalsystolen zurück; die Extrasystolen sind in den Grundrhythmus eingestreut. Das Bild der Interferenz kann sich nun verändern, wenn das Extrareiztempo gesteigert wird. Übertrifft seine Frequenz die des Normalrhythmus, so wird der Extrareizrhythmus zum Hauptrhythmus, die Systole wird gewissermaßen zur Extrasystole. Voraussetzung ist auch hier, daß das weniger frequente Reize bildende Zentrum, also jetzt der Sinusknoten, in seiner Reizbildung nicht durch die heterotop entstehenden Erregungen gestört wird: es muß hier ein der „Schutzblockierung" gleichzusetzender Mechanismus mitwirken.

Eine solche Abart der Interferenz zweier Rhythmen hat Mobitz beim Menschen erkannt und versucht, von dieser Seite das Interferenzproblem weiter zu klären. Wir müssen das Bild der „Interferenzdissoziation" genauer an der Hand seiner Analysen beschreiben.

Die Interferenzdissoziation. Das Elektrokardiogramm der Abb. 4 ist der Arbeit von Mobitz (52) entnommen. Beim ersten Blick scheint eine völlige Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer zu bestehen. Die P-Zacken erfolgen in Intervallen, die nur die innerhalb des Sinusrhythmus vorkommenden geringen Schwankungen aufweisen. Ihre Abstände betragen 0,60—0,64 Sekunden. Die Kammern schlagen anscheinend vollkommen unabhängig von den Vorhöfen. Nach der Form der R-Zacke und aus der Frequenz von etwa 120 zu schließen, ist die Reizbildungsstelle für die Kammern der Atrioventrikularknoten. Ein sogenanntes „Wandern des Reizursprungs" innerhalb des Tawaraknotens und Bündels wird von Mobitz schon deshalb abgelehnt, weil die P-Zacken positiv sind. Wir müssen eine kurze Begründung dieses Standpunktes einschalten.

Hering (25) hatte sich vorgestellt, daß nach Ausschaltung des Sinusknotens die reizbildende Stelle des Herzens schrittweise nach der Atrioventrikulargrenze hinwandern müsse; er schloß dieses daraus, daß nach Verschorfung des Knotens eine ständige Verkürzung des Atrioventrikularintervalls zu beobachten war. Unter einer Reihe klinischer Befunde in dieser Hinsicht sei der von Weil (76, S. 506) erwähnt, der Elektrokardiogramme publizierte, auf denen der P-R-

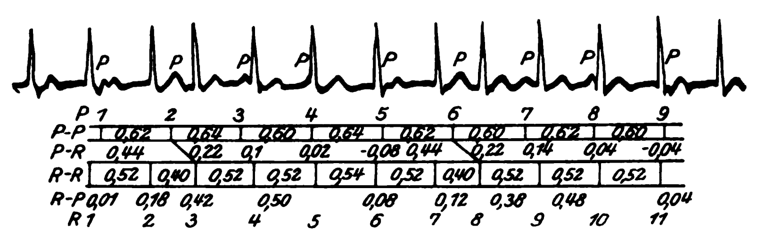


Abb. 4. Vorhof-Kammer-Interferenzdissoziation.

Abstand periodisch wechselte. Weil nimmt zwar eine gleichzeitige Reizproduktion zweier Zentren — des Sinus- und Atrioventrikularknotens — an, glaubt aber, ein Wandern des Reizursprungs noch zur Erklärung heranziehen zu müssen. Auch Edens (5, S. 212) hält das Vorkommen dieses allmählichen Wechsels im Ort der Reizbildung beim Menschenherzen für erwiesen. Nun machen aber doch experimentelle Beobachtungen von Ganter (15) diese „sukzessive Heterotopie" (Hering) wenig wahrscheinlich. Übereinstimmend mit den Befunden von Rothberger und Winterberg (59) und Ganter und Zahn (16) wird der Wechsel in der Länge des Intervalls P-R von Ganter durch den „Wettstreit zweier Zentren" erklärt: der Vorhof wird vom Sinusknoten, die Kammern vom Atrioventrikularknoten erregt. Läßt die Frequenz des Sinusknotens nach, so muß demnach die P-Zacke näher an die R-Zacke heranrücken. Im weiteren Verlauf werden Veränderungen in der Gestalt der P-Zacke beobachtet: da der Vorhof in einem bestimmten Stadium der beiderseitigen Frequenz von zwei Seiten Reize empfängt (Sinus- und Atrioventrikularknoten), laufen über ihn entgegengesetzt gerichtete elektrische Vorgänge ab, die sich gegenseitig beeinflussen. Die P-Zacke wird infolgedessen deformiert, flacher, eventuell mit einer negativen ersten Phase. Hat der Atrioventrikularknoten in diesem Wettstreit „gesiegt", d. h. hat er vermöge seiner höheren Frequenz die Führung über das Gesamtherz übernommen, so wird der Vorhof rückläufig erregt, d. h. die

Vorhofsschwankung muß negativ sein. Trotzdem Edens (5) Gründe dagegen vorbringt, wird man jetzt auch beim Menschen eine Atrioventrikularschlagfolge des Gesamtherzens nur dann annehmen können, wenn das Elektrokardiogramm negatives P zeigt. Diese Erscheinung ist also zur Diagnose einer Atrioventrikularautomatie, wie Mobitz und auch Jenny (35) betonen, stets zu fordern.

Es handelt sich auch in dem Falle von Mobitz, den wir jetzt besprechen wollen, um zwei Reizbildungsstellen: den Sinusknoten für den Vorhof und den Tawaraknoten für die Kammern. Nun entsteht hier eine regelmäßige Allorhythmie durch die Einlagerung von vorzeitigen Kammerkontraktionen, so daß eine Quingeminus entsteht: der Abstand R_2—R_3 und R_7—R_8 ist auf 0,40 Sekunden verkürzt. Die darauf folgende Pause ist nicht kompensatorisch, sie entspricht genau einem Normalintervall. Handelt es sich um Extrasystolen am Orte der Ursprungsreizbildung der Kammern, die analog den Sinusextrasystolen nicht von einer kompensatorischen Pause gefolgt sind? Es fällt auf, daß das den vorzeitigen Schlägen vorhergehende P— also P_2 und P_6— in der T-Zacke des Vorschlages enthalten ist und dem vorzeitigen R jedesmal in 0,22 Sekunden Abstand vorausgeht. Da Mobitz diesen Abstand konstant vor jedem vorzeitigen Schlage sah, erkannte er daraus, daß P übergeleitet wurde und die vorzeitige Kammerkontraktion veranlaßte, woraus folgte, daß die Dissoziation nicht auf einer Leitungsstörung zwischen Vorhof und Kammer beruhte.

Es handelt sich vielmehr um folgenden Mechanismus: Vorhöfe und Kammern schlagen — jede für sich erregt — in voneinander verschiedenem Rhythmus, aber pathologischerweise die Vorhöfe langsamer als die Kammern. So kommt es, daß die P-Zacke zur R-Zacke wechselnde Lagen einnimmt. Fällt P so weit hinter R, daß es außerhalb der refraktären Phase der Kammern liegt, also die Bedingung zur Überleitung gegeben ist, so wird es jedesmal durchgeleitet und führt zu der vorzeitigen Kontraktion der Kammern. Durch diese Kontraktion wird das Reizmaterial im Atrioventrikularknoten vernichtet; diese Reizbildungsstelle verhält sich so, als wenn eben ein Ursprungsreiz von ihr selbst abgegeben wäre: die Reizbildung beginnt von neuem, und der nächste Schlag erfolgt wieder automatisch nach 0,52 Sekunden. An der Stelle der durchgeleiteten Reize erfolgt die „Verkettung beider Rhythmen".

Es ist bei diesen Verhältnissen noch die Frage zu erörtern, warum es nicht zu einer Atrioventrikularschlagfolge des Gesamtherzens kommt. Da der Atrioventrikularknoten in diesem Falle mit einer höheren Automatie — d. i. höheren Frequenz — ausgestattet ist als der Sinusknoten, müßte man erwarten, daß vermöge dieser Fähigkeit von ihm sowohl allen abwärts als auch aufwärts gelegenen Herzteilen der Rhythmus vorgeschrieben würde. Mobitz erörtert diese Frage eingehend. Er kommt zu dem Schlusse, daß es sich sowohl um eine Verschiedenheit der Anspruchsfähigkeit von Vorhof und Kammer als auch um eine Abschwächung der im Atrioventrikularknoten gebildeten Reize handeln müsse, auf die zwar die Kammer, aber nicht der Vorhof anspricht. Beide Zentren, der Sinusknoten und der Atrioventrikularknoten, treten in Konkurrenz auf das gleiche Erfolgsorgan, den Vorhof, so daß, erhaltene Leitung vorausgesetzt, ein Nichtansprechen auf den frequenteren Reiz nur durch dessen geringere Intensität erklärt werden kann (S. 286). So

wird die Annahme umgangen, daß lediglich eine Blockierung der Rückwärtsleitung vorliegt.

Dieser Spezialfall einer Interferenz zweier Rhythmen, den wir mit Mobitz Interferenzdissoziation bezeichnen, bietet außer der zuletzt erwähnten Frage der Erklärung keine Schwierigkeit, wenigstens nicht in der geschilderten reinen Form.

Bei einem anderen Fall springt das dissoziierte Schlagen zweier Herzteile auf dem Ekg. nicht so ins Auge. Es ist das ein Fall von Kaufmann und Rothberger (40, Fall 1), der später noch mehrmals zu erwähnen sein wird, und den Mobitz (53, S. 502) nach dem gleichen Mechanismus als Interferenzdissoziation zwischen Sinus und Vorhof ansieht. Ein sekundäres, frequente Reize bildendes Zentrum ist im Vorhof gelegen und beherrscht den Rhythmus der abwärts gelegenen Herzteile. Die Sinusfrequenz ist langsamer, infolgedessen sind die Sinusschläge nur wie „Extrasystolen" eingestreut. Daß keiner der Sinusreize auf den Vorhof übergreift, wird durch „ein den Atrioventrikularreizen der typischen Interferenzdissoziation entsprechendes Verhalten" erklärt. Dagegen tritt innerhalb des Vorhofzentrums häufig eine Phasenverschiebung durch den Sinusreiz ein.

Ein weiterer Fall (52, Fall E. H. S. 261), den Mobitz unter die Interferenzdissoziationen rechnet, setzt dieser Auffassung bereits erhebliche Schwierigkeiten entgegen. Er betrifft eine Vorhofkammerdissoziation. Hier ist der Sinusrhythmus frequenter als das die unabhängigen Kammerschläge beherrschende Zentrum, zeigt also nicht eine Interferenz mit der für die reine Interferenzdissoziation charakteristischen Frequenzumkehr. Im Venenpuls sieht man a-Zacken mit den Intervallen 0,51 (= Frequenz 117), die Radialispulsintervalle des automatischen Rhythmus betragen 0,95. In jeder allorhythmischen Gruppe werden nach der Annahme von Mobitz zwei Vorhofsreize übergeleitet, der eine nach einem Pulsintervall von 0,80 Sekunden, der zweite daran anschließend nach 1,0 Sekunden. Dann folgt aber, bevor der Grundrhythmus von 0,95 wieder aufgenommen wird, jedesmal noch ein vorzeitiger Schlag nach 0,87 Sekunden, der nach den vorliegenden Verhältnissen nicht als übergeleitet angesehen werden kann.

Mobitz muß sich infolgedessen damit behelfen, diesen Schlag als „Extrasystole" anzusprechen, „der die unabhängige Kammerschlagfolge von der Periode 0,95 einleitet". Nun baut sich diese Analyse aber lediglich auf Pulskurven ohne Elektrokardiogramm auf, so daß sich über den Ursprungsort dieser „Extrasystole" nichts aussagen läßt. Das Elektrokardiogramm ist in diesem Falle zur überzeugenden Beweisführung unerläßlich. Auch mit einer zweiten Tatsache muß sich Mobitz ohne Erklärung abfinden, daß nämlich nach jedem ersten „übergeleiteten" Schlage ein Intervall von 1,0 Sekunden entsteht, ohne daß, wie doch zu erwarten, die automatische Schlagfolge nach bereits 0,95 Sekunden wieder aufgenommen wird. Die Auflösung einer Allorhythmie als Interferenzdissoziation in dem Sinne, daß der Sinus frequentere Reize bildet als die Kammer, entbehrt also zunächst noch der Grundlage, wie dieser Fall ebenso wie die entsprechenden Stellen aus dem Schema V und VI, Abb. 8 in Mobitz' Arbeit zeigen. Denn dann reicht die refraktäre Phase — die Mobitz mit

Recht seiner Analyse zugrunde legt — zur Erklärung der mangelnden Überleitung nicht aus.

In konsequenter Fortführung des einmal erkannten Prinzips werden von Mobitz dann eine Anzahl von anderen Autoren beschriebener Fälle mit komplizierten Rhythmusstörungen als Interferenzdissoziationen zu deuten versucht. Zu einer prinzipiellen Bedeutung gelangen die interessanten Auflösungen, die den Fällen gegeben werden, welche Wenckebach (86) als „seltene Dissoziationen und Interferenzen" beschreibt. Wenckebach (S. 76) hat die Möglichkeit begründet, daß der Reiz, der vom Sinusknoten kommt, einen kurzen direkten Weg zum Tawaraknoten und zum Atrioventrikularbündel findet: die Kammern könnten also außer in der gewöhnlichen Weise indirekt über die Vorhöfe auch auf die Bahn einer direkten sinuventrikulären Leitung erregt werden. Wenn auch ein anatomisches Substrat dieser Leitung bisher nicht gefunden werden konnte, so ist diese Auffassung doch imstande, sonst sehr schwer zu deutende Arhythmieen und Dissoziationen im Herzen zu erklären, so daß sie auch von anderen Autoren sich zu eigen gemacht wurde [Weiser (77); Eyster und Meek, (12)]. Nachdem Mobitz einigen der Fälle, die Wenckebach zu der Annahme der direkten Sinuskammerleitung führten, durch Analyse als Interferenzdissoziationen eine andere Deutung gegeben hat, scheint es möglich, diese hypothetische Forderung für diese Fälle fallen zu lassen.

Es ist nicht möglich, auf Komplikationen im Rahmen der Interferenzdissoziationen näher einzugehen. Sie sind für das Prinzip der Interferenzdissoziation ohne wesentliche Bedeutung.

Ein wesentlicher Teil dieses Prinzips scheint mir, wie ich nochmals bemerken möchte, die höhere Frequenz des automatischen Zentrums zu sein. Dies betont auch Mobitz (52, S. 287) als Charakteristicum der Interferenzdissoziation, trotz einiger seiner hiervon abweichenden Analysen. Auf die Gründe, die uns dazu führen, die Interferenzdissoziation nicht als Allorhythmie für sich, sondern als Spezialfall der „Interferenz zweier Rhythmen" anzusehen, der sich aus den besonderen Frequenzverhältnissen der beiden reizbildenden Zentren ergibt, werde ich weiter unten eingehen.

Auf die Bedeutung der refraktären Phase für das Zustandekommen von Allorhythmieen durch einfache Interferenz zweier Rhythmen wurde bisher mehrfach hingewiesen. Von ihr ist es abhängig, ob der nomotope oder heterotope Reiz auch als Normal- oder Extrasystole in Erscheinung treten kann. Wenden wir uns jetzt wieder den Analysen von Kaufmann und Rothberger zu.

Die Schwierigkeiten, auf die diese Autoren in ihren Kurven stoßen, fordern außer der refraktären Phase noch andere Erklärungen. Wir werden jetzt, vom Einfachen zum Komplizierten aufsteigend, einen Mechanismus kennen lernen, der sich auf der Grundlage dieser einfachen Interferenzbedingungen entwickelt, sich aber nicht allein durch die bisher dargelegten Interferenzgesetze erklären läßt.

b) Die Parasystolie.

In ihrer zweiten Mitteilung beschreiben Kaufmann und Rothberger eingehend einen Fall, bei dem einzelne, doppelte und gehäufte Extrasystolen

auftreten, deren Ursprung im Tawaraknoten liegt. Es wird aus der genauen Analyse mehrerer Kurvenstücke der Schluß gezogen, daß der zwischen Vorhof und Kammer entstehende Reiz bisweilen nur auf die Kammer, nicht aber auf den Vorhof übertritt: es ist eine zeitweise oder alternierende Blockierung des extrasystolischen Reizes gegen den Vorhof zu nachweisbar (vgl. auch den entsprechenden Mechanismus bei Mobitz). Es fragt sich nun, ob weitere Anhaltspunkte dafür zu finden sind, daß ein irgendwo im Myokard entstehender Reiz durch Blockierung verhindert werden kann, sich auf das Ganze oder auf Teile des übrigen Herzens auszubreiten.

Schon Wenckebach (86, S. 57) hatte die Beobachtung gemacht, daß Extrasystolen mit Erscheinungen von Nerveneinfluß in der Kurve einhergehen, mit Verlangsamung oder Beschleunigung der Herztätigkeit. Er fand Kurven, auf denen die Extrasystolen am Ende einer Verlangsamung kommen und dann gleichsam den Anfang einer schnelleren Herztätigkeit bilden. Auch das Umgekehrte beobachtete er: eine Pulsbeschleunigung endet mit einer Extrasystole, und damit fängt dann plötzlich ein deutlich langsamerer Rhythmus an. In Ausnahmefällen scheinen ihm Vagusreizung die Bedingungen für das Auftreten von Extrasystolen herbeiführen zu können, andererseits brachte aber auch Vagusdruck beim Menschen zuweilen Extrasystolen zum Verschwinden. All diese Wahrnehmungen sind in der Folge vielfach bestätigt worden.

Kaufmann und Rothberger konnten in dem erwähnten Fall feststellen, daß innerhalb der Schwankungen des Normalrhythmus bei Verlangsamung die Extrasystolen die Neigung zeigten, aus der Kurve zu verschwinden. Wenn man also, den gebräuchlichen Anschauungen entsprechend, in einer Intervallverkürzung einen erhöhten Einfluß des Accelerans, in einer Intervallverlängerung einen erhöhten Vagustonus erblickt, so ließ sich deutlich die **Tendenz des einsetzenden oder des andauernden Vagustonus, die Extrasystolen auszuschalten,** verfolgen. Dies Phänomen untersuchten Kaufmann und Rothberger (39) an einer größeren Anzahl von anderen Fällen und fanden, daß auch dort in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Extrasystolen beim Eintritt, manchmal auch während der ganzen Dauer einer Zunahme des Vagustonus verschwanden.

Man müßte eigentlich annehmen, daß die Eigenfrequenz der untergeordneten, Extrasystolen bildenden Zentren klar hervortreten sollte, wenn die Normalreize durch Vagusreizung gehemmt würden. So haben Rothberger und Winterberg (60, 61) experimentell am Kaninchenherzen nachgewiesen, daß Acceleranserregung ihre Wirkung im Sinne einer heterotopen Reizbildung gewöhnlich erst dann entfaltet, wenn der Sinus durch Vagusreizung gehemmt wird. Man müßte also auch hier kurz gesagt eine fördernde Wirkung der Vagusreizung auf das Auftreten der Extrasystolen erwarten. Gerade das ist aber die Ausnahme. Kaufmann und Rothberger (39, S. 120) suchen eine Erklärung für die unerwartete Vaguswirkung in der Intensität der Extrareizbildung. Die Reizstärke oder, da wir diese beim Menschen allein kaum ermitteln können, besser gesagt: das Verhältnis von Reizstärke zu Reizbarkeit wird ja neuerdings mehr zur Erklärung einer Reihe von Erscheinungen am Herzen auch in klinischen Überlegungen herangezogen (s. unten B IV, S. 542).

Man könnte sich mit Kaufmann und Rothberger ganz gut vorstellen, daß ein schwacher, eben über der Schwelle liegender Extrareiz an einen gewissen

Acceleranstonus gebunden sein kann, so daß die Extrareizbildung immer dann erlischt, wenn der Acceleranstonus nachläßt oder durch den Vagus übertönt wird. Dort, wo die Extrasystolen auch während der Verlangsamung bestehen bleiben, wäre eine etwas größere Reizstärke anzunehmen.

An einer anderen Stelle ziehen Kaufmann und Rothberger (43, S. 603) eine Parallele dieses Vaguseinflusses zu der Wirkung, die Vagusreizung an der Vorhofkammergrenze entfaltet. Dort wird dadurch bekanntlich die Reizleitung gehemmt. Die Autoren weisen auf die Ähnlichkeit der Vorgänge hin: so wie dort die Überleitung eines Vorhofreizes auf die Kammern erschwert wird, so wird hier ein im extrasystolischen Reizzentrum gebildeter Reiz an seinem Ablauf über das Herz verhindert. Auch hier handelt es sich um Überleitungsstörung zwischen dem Reizherd und der übrigen Herzmuskulatur.

Es wird also dabei dem Vagus einerseits eine Einwirkung auf die Intensität, andererseits auf die Leitung des Reizes zugeschrieben, Vorstellungen, die nicht

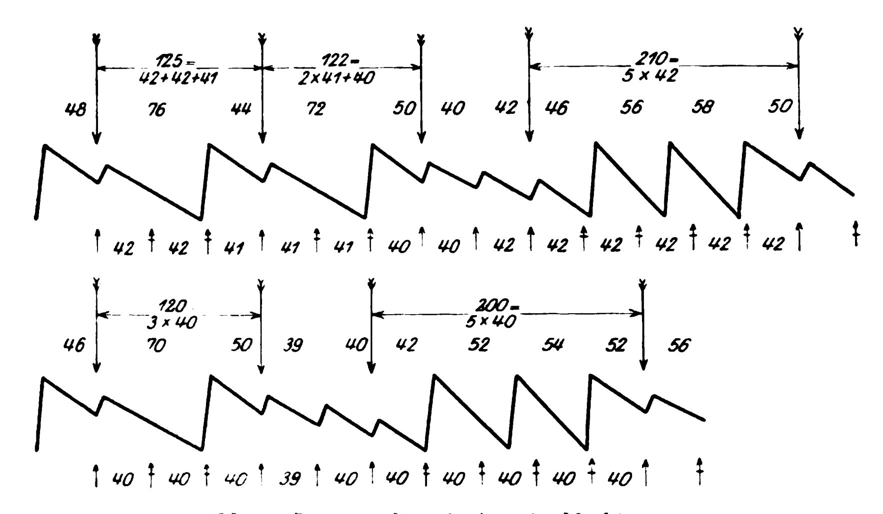


Abb. 5. Parasystolie mit Austrittsblockierung.

schwer zu vereinen sind. Wie dem auch sei: der Tonus der extrakardialen Nerven hat anscheinend einen Einfluß auf das Bild der extrasystolischen Allorhythmieen; er kann einen im Myokard entstehenden Reiz verhindern, sich auszubreiten.

Haben Kaufmann und Rothberger das Prinzip der Reizblockierung einmal erkannt, so wenden sie es auch weiterhin konsequent an. Es ist dazu nicht vonnöten, daß ein Einfluß des Tonus der extrakardialen Nerven stets zu erkennen ist; es genügt der Nachweis, daß überhaupt durch welche wie immer gearteten Einflüsse eine Hemmung des Extrareizablaufs stattfinden kann.

Deutlich wird diese Extrareizblockierung aus einem Teil der Kurve von Kaufmann und Rothberger (38, S. 222), den Rothberger an anderer Stelle (58, S. 2199) im schematisierten Pulsbilde darstellt. Abb. 5 zeigt diese Pulskurve, die von einzelnen und Gruppen von Extrasystolen unterbrochen ist. Aus den Stellen, wo mehrere Extrasystolen aufeinander folgen, kann man aus ihrer Entfernung die Extrareizperiode bestimmen; sie schwankt zwischen

39 und 42. Man erkennt ferner, daß die großen Extrasystolenintervalle Vielfache dieser Extrareizperioden sind (125 = 42 + 42 + 41 usw.), so daß auch in diesem Falle eine rhythmische Extrareizbildung angenommen werden kann. In den Pulsgruppen, in denen nur eine einzelne Extrasystole zu sehen ist — also z. B. am Anfang — kann man das Ausbleiben der zweiten Extrasystole nicht darauf zurückführen, daß sie in die refraktäre Phase fällt. Sie hätte in der dargestellten Pulskurve da, wo sie fehlt, stets Gelegenheit gehabt, durch die refraktäre Phase einer Systole ungestört auszutreten und sich weiterzuleiten. Gewiß fiele wohl sonst ab und zu eine blockierte Extrasystole in eine refraktäre Phase, aber das gibt keine ausreichende Erklärung. Kaufmann und Rothberger meinen, dies Phänomen könnte kaum anders erklärt werden, als durch die Annahme, daß die Extrasystolen in konstantem Rhythmus entstehen, aber ihr Weg in den Ventrikel in wechselndem Grade blockiert ist. Diese Blockierung wird von Kaufmann und Rothberger als **„Austrittsblockierung"** bezeichnet, die neben der „Schutzblockierung" besteht.

Dieselben Autoren bezeichnen dann die Fälle, die den geschilderten Mechanismus aufweisen, wo also die „die rhythmischen Reize bildende Stelle, gleichsam ausgeschaltet, abseits von der Bahn des Normalreizes und der Normalkontraktion liegt", als **Parasystolie.** Diese Fälle zeigen also außer der Schutzblockierung auch eine Austrittsblockierung.

An dieser Stelle muß noch Folgendes nachgeholt werden. Singer und Winterberg sahen ebenfalls, daß in ihrem Fall der Sinusrhythmus dann ganz beträchtlich verlangsamt war, wenn die längeren extrasystolenfreien Intervalle auftraten (67, S. 417). Sie erwägen die Auffassung von Kaufmann und Rothberger über den Vaguseinfluß auf das Verschwinden der Extrasystolen. Fast hat es den Anschein, als ob diese Verhältnisse auch hier vorliegen. Doch weisen sie darauf hin, daß umgekehrt an anderen Stellen trotz starker Sinusverlangsamung mehrere Extrasystolen aufeinander folgen, ja, daß fast regelmäßig der Sinusrhythmus dann verlangsamt ist, wenn sich eine stärkere Häufung von Extrasystolen findet. Das Auftreten und das Verschwinden der Extrasystolen bringen sie vielmehr nur indirekt mit Schwankungen im Vagustonus in Zusammenhang, und zwar derart, daß es die hierdurch bedingten Phasenverschiebungen der beiden Rhythmen zueinander sind, die die Bedingungen für das Auftreten der Extrareize bald verbessern, bald verschlechtern. Die Bedingungen bleiben allein von der refraktären Phase abhängig.

Interessant ist ein weiterer Fall von Kaufmann und Rothberger (40, S. 70), der die Verhältnisse zeigt, wenn die Austrittsblockierung eines frequenteren Extrareizrhythmus versagt; es entsteht dann das Bild der heterotopen paroxysmalen Tachykardie. Es fanden sich auf einem Elektrokardiogramm sowohl einzelne aurikuläre oder atrioventrikuläre Extrasystolen, dann aber auch ein langer tachykardischer Anfall.

Die schematisierte Pulskurve Abb. 6 entnehme ich der neueren Darstellung Rothbergers (58, S. 2199). Man sieht in der oberen Reihe die Extrasystolen mit verkürzter kompensatorischer Pause. Die untere Reihe zeigt den tachykardischen Anfall. Das Extrareizintervall beträgt 0,27—0,28 Sekunden; das Intervall zwischen zwei Extrasystolen in der oberen Reihe mißt ein Multiplum

der Extrareizperiode. Es ist also aus der Abbildung direkt abzulesen, daß außerhalb des Anfalls der Extrareizrhythmus erhalten bleibt und sich infolge Austrittsblockierung vieler Reize nur in einzelnen Extrasystolen kundgibt.

Die Austrittsblockierung ist ein neuer Faktor, der die Verhältnisse der rhythmischen Extrareizbildung kompliziert. Es handelt sich dann nicht mehr lediglich um die Interferenz von zwei frei gegeneinander spielenden Rhythmen; dem einen der beiden rhythmischen Reize vielmehr, dem Extrareiz, werden außer durch die refraktäre Phase noch durch einen Blockwall die Bedingungen vorgeschrieben, unter denen er aus seinem Entstehungszentrum austreten darf. Zum Nachweis, daß dieser Mechanismus tatsächlich vorkommt und seine Annahme zur Auflösung von Allorhythmieen im Sinne einer Parasystolie notwendig ist, haben Kaufmann und Rothberger eine Reihe von Fällen angeführt (40, Fall I, II, IV, V). Es läßt sich darin erkennen, daß eine ganze Reihe von Extrareizen, die ihrem Rhythmus entsprechend Kontraktionen auslösen müßten, doch nicht in Erscheinung treten.

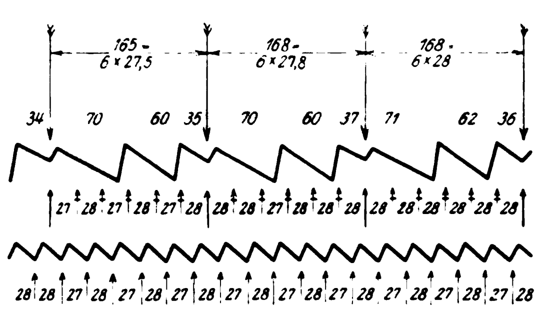


Abb. 6. Obere Reihe: Parasystolie mit Austrittsblockierung. Untere Reihe: Tachykardischer Anfall infolge Versagens der Austrittsblockierung.

In dem fünften Fall (S. 73) ist das Bestehen einer Extrareizblockierung besonders augenfällig. Dort beherrschen aurikuläre Extrasystolen das Kurvenbild; mit der Extrareizperiode von 38 Hundertstelsekunden (= Frequenz 158) stellen sie eine regelmäßige Vorhofstachykardie dar. Die vom Sinus ausgehenden Normalschläge erscheinen nur einzeln, und zwar nur dann, wenn die Tachykardie plötzlich aufhört, nach einem Intervall von 0,72 Sekunden. Dann nimmt wieder die heterotope Tachykardie ihren Fortgang.

Kaufmann und Rothberger gehen nun so weit, eine Austrittsblockierung prinzipiell zu fordern. Sie wollen ihr Bestehen auch nachweisen, wenn die Bedingungen der refraktären Phase zur Erklärung des Aufbaus anscheinend ausreichen; offenbar sind sie der Ansicht, daß als Erklärung für das Latentbleiben des Extrasystolenrhythmus die Blockierung eine größere Rolle spielt als die refraktäre Phase. In diesem Sinne fassen sie auch den Fall von Singer und Winterberg auf.

Singer und Winterberg (67, S. 406) hatten ebenso wie Kaufmann und Rothberger in ihrer zweiten Mitteilung beobachtet, daß, wenn mehrere Extrasystolen aufeinander folgen, die Extrareizperiode sich vergrößert. Dadurch kommt es zustande, daß die großen Extrasystolenintervalle fast regelmäßig etwas kürzer sind, als das entsprechende Multiplum der angrenzenden manifesten Extrareizperiode. Diese Erscheinung erklärt sich aus der zunehmenden Verzögerung, mit welcher aufeinanderfolgende Extrasystolen aus ihrem Emissionszentrum weitergeleitet werden. Kaufmann und Rothberger (38, S. 230) haben als Analogie das Anwachsen der Übergänge bei der atrioventrikulären Leitungsstörung herangezogen. Für den Fall von Singer und Winterberg

nehmen sie an (41, S. 19), daß die Extrasystolen, die in den größeren Intervallen fällig sind, aber nicht manifest werden, überhaupt nicht ausgetreten sind. Denn würden sie aus ihrem Zentrum austreten, so müßten sie, da sie auf ihrem Wege zu dem refraktären Herzteil die Blockierungszone passieren, auch zunehmende Leitungsverzögerung aufweisen; es dürfte dann also das große extrasystolenfreie Intervall nicht kleiner sein als das Vielfache der angrenzenden Extrareizperioden, wie es in der Tat der Fall ist. Da aber gerade diese größeren Intervalle kürzer sind, so können die Extrareize gar nicht ausgetreten, sie müssen blockiert sein. Das ist der Grund, warum sie ausfallen, nicht die Kollision mit der Refraktärphase der Normalsystolen. Dieses Dilemma würde allerdings wegfallen, wenn man das Refraktärsein nicht nur auf die Kontraktilität, sondern auch auf die Reizleitung bezieht, denn dann heißt Blockiertsein soviel wie Refraktärsein. Auf weitere Gründe werde ich weiter unten zurückkommen.

Dagegen wendet Winterberg (89, S. 270) in einer späteren Arbeit ein, daß es dann doch ein sonderbares und im höchsten Grade unwahrscheinliches Spiel des Zufalls wäre, wenn Extrareizblockierung und Refraktärperiode in längeren Kurvenstücken immer genau so zusammenfallen würden, daß niemals ein Extrareiz zurückgehalten würde, der außerhalb des Stadiums der muskulären Unerregbarkeit zur Reife gelangt ist, denn das ist niemals der Fall. Deshalb wurden auch in dem von Singer und Winterberg beschriebenen Falle die Extrasystolen als einfache Interferenzerscheinung gedeutet, trotzdem das häufige, wenn auch nicht ganz konstante Anwachsen aufeinanderfolgender Extrareizperioden auch von ihnen auf eine Verzögerung des Reizaustritts aus dem Extrareizzentrum bezogen wurde. Außerdem beschreibt Winterberg eingehend zwei weitere Fälle, an denen sich die Interferenzprinzipien wieder rein nachweisen lassen: auch hier wird das Wirksamwerden der Extrasystolen lediglich durch die refraktäre Phase bestimmt. Auch einen der von Kaufmann und Rothberger (40, Fall I) analysierten Fälle — es ist das der Fall, den Mobitz als Interferenzdissoziation zwischen Sinus und Vorhof deutet — glaubt Winterberg bis auf eine Stelle in seiner Weise lösen zu können. Er hält es für gut möglich, daß einzelne Extrasystolen blockiert werden, ohne daß deshalb in jedem Falle der ganze Aufbau von der Extrareizblockierung beherrscht werden muß. Wir werden am Schluß versuchen, die Bedingungen für Interferenzrhythmus und Parasystolie festzulegen.

Zunächst aber weiter. Es ergeben sich aus abweichendem Verhalten der Blockierungen Komplikationen. Eine Abweichung besteht darin, daß die Schutzblockierung teilweise versagen kann. Es kann vorkommen, daß der Normalreiz in das Extrareizzentrum eindringt und den Extrarhythmus verschiebt, so wie etwa eine Vorhofssystole auf den Sinus zurückgreift. Eine solche einmalige Auslöschung der heterotopen Erregung durch den Normalreiz haben Kaufmann und Rothberger nachgewiesen (40, Fall VI, S. 79). Auch in Fall II derselben Mitteilung (S. 53) kommt es vor, daß eine aurikuläre Extrasystole den im Tawaraknoten gelegenen Extrareizherd durchbricht und den Extrareizrhythmus verschiebt. Die Bedingungen, unter welchen man aus der elektrokardiographischen Kurve eine Reizauslöschung diagnostizieren darf, werden von Kaufmann und Rothberger erörtert. Es würde zu weit führen, hier darauf einzugehen.

Daß andererseits auch Extrareize in den Sinus eindringen und den Normalrhythmus beeinflussen können, wird von Kaufmann und Rothberger an einem anderen Fall gezeigt. Die Analyse dieses Falles ergibt, daß es sich um aurikuläre Extrasystolen handelt, durch welche der Sinusrhythmus eine mitunter geringe, öfters aber sehr beträchtliche Verschiebung erleidet. Diese Möglichkeit wird nur bei Extrasystolen in Frage kommen, die vom Vorhof oder vom Tawaraknoten ausgelöst werden, da die Rückleitung eines ventrikulären Extrareizes auf den Sinus aus zeitlichen Verhältnissen nicht gut denkbar ist, abgesehen davon, daß das Vorkommen einer retrograden Leitung durch das Hissche Bündel beim Menschen noch nicht sichergestellt und jedenfalls nur in ganz seltenen Fällen nachgewiesen ist (Gussenbauer, 19).

Was die Lage der Extrareizzentren betrifft, so soll noch kurz die Möglichkeit erwähnt werden, daß in einzelnen Fällen mehrere Herde von Extrareizbildung angetroffen werden können, welche unabhängig voneinander ihre Reize bilden, oder auch zwei Herde, von denen einer die Extrareizbildung des anderen stört, während diesem zweiten der erste unerreichbar ist. Das gibt dann Bilder von Extrasystolie, „welche im Anfang der Analyse jedem Rhythmus zu spotten scheinen, bis es sich dann ergibt, daß jede dieser unregelmäßigen Kontraktionen ihren gesetzmäßig determinierten Platz einnimmt" (Kaufmann und Rothberger 43, S. 604). Aber alles dieses sind Komplikationen von untergeordneter Bedeutung, die ich nur deswegen anführe, um zu zeigen, wie schwierig im Einzelfall die Analyse solcher Kurven werden kann. Für den Begriff der Parasystolie und zum Verständnis des Prinzipes derselben sind sie belanglos.

Sehen wir zurück, was sich bisher ergeben hat. Ein untergeordnetes Reizbildungszentrum, das vor dem Eintritt der normalen Sinusreize durch eine Schutzblockierung geschützt ist, gibt rhythmische Extrareize ab; dieser Extrareizrhythmus hat eine vom Sinusrhythmus abweichende Frequenz. Deswegen kommt es zum Gegeneinanderarbeiten dieser beiden Rhythmen: infolge der ungleichen Periodenlänge wird der in einem Herd gebildete Reiz in gesetzmäßiger Weise in die refraktäre Phase des anderen fallen müssen und umgekehrt. Dann kann der Reiz nicht zur Kontraktion führen, er bleibt latent. Alle diejenigen Reize, die nicht in die refraktäre Phase fallen, treten als Extrasystolen bzw. Systolen in Erscheinung. Es entsteht das Bild der Interferenz zweier Rhythmen.

Weiterhin kann auch ein Teil der Extrareize durch eine Austrittsblockierung in dem Reizzentrum zurückgehalten werden. Eine Allorhythmie, die nachweisbar durch Interferenz zweier Rhythmen entsteht, die aber außer der Schutzblockierung noch eine Austrittsblockierung zeigt, bezeichnen wir mit Kaufmann und Rothberger als Parasystolie. Wir wollen zweckmäßig nach dem Vorschlag von Kaufmann und Rothberger die einfache **Interferenz zweier Rhythmen** und die durch die Notwendigkeit der Austrittsblockierung gekennzeichnete **Parasystolie** unter der Bezeichnung **Pararhythmie** zusammenfassen (41, S. 25, Fußnote).

Interferenzrhythmus können wir aus einer Kurve dann schließen, wenn es gelingt, Sinusrhythmus und einen besonderen Extrarhythmus zu

bestimmen. Das ist dann leicht möglich, wenn wir aus zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Normalschlägen die Sinusperiode, aus zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Extrasystolen die Extrareizperiode direkt ablesen können. Das erstere wird sich meist bewerkstelligen lassen, da der Sinusrhythmus der dominierende zu sein pflegt und die Extrasystolen nur eingestreut sind. Ist die direkte Bestimmung des Extrareizrhythmus aus der Kurve nicht möglich, so bieten die Kupplungen der Extrasystolen an die vorhergehenden Normalschläge die Handhabe dazu, wenn nämlich die Kupplungen ungleich lang sind.

Es soll aber hier noch eingefügt werden, daß — worauf Singer und Winterberg mit Recht hinweisen — nur extrasystolenfreie Intervalle, die nicht zu groß sind, zur Errechnung eines Extrareizrhythmus in Extrareizperioden zerlegt werden können (67, S. 410). Ein für ihren besonderen Fall angeführtes Intervall von 1025 kann man nämlich ganz nach Willkür in 15 mal 101 oder 16 mal 95 zerlegen, Werte, die innerhalb der Schwankungen in der Bildungsfrequenz der Extrasystolen liegen können. Die Verfasser geben für das noch zur Berechnung mögliche längste Intervall eine Formel an. Mobitz (53, S. 497) hat diese Forderung noch strenger betont und das Intervall enger gefaßt.

Um aus einer Kurve auf das Vorhandensein einer Parasystolie zu schließen, bedarf es außerdem des Nachweises von Austrittsblockierungen. Dieser Nachweis hängt aber innig mit der Länge der manifesten Kupplungen zusammen, wie wir im folgenden zeigen wollen. Es soll zuerst die **Bedeutung der Kupplung** erörtert werden, wobei sich der Zusammenhang mit der Extrareizblockierung ergeben wird.

Man sollte glauben, daß die Forderung ungleicher Kupplungen für alle Extrasystolen mit kompensatorischer Pause selbstverständlich wäre: muß doch bei zwei Rhythmen von verschiedener Frequenz der eine die verschiedensten Phasen gegenüber dem anderen durchlaufen: er muß bald früh, bald spät in die Diastole des anderen einfallen, wie es Abb. 2 zeigt. Nun ist das aber merkwürdigerweise nicht immer der Fall. Es findet sich in den Fällen von Parasystolie, die Kaufmann und Rothberger beschreiben, daß die Kupplungen auffallend oft die gleiche oder doch fast gleiche Länge zeigen. Das würde nach unserer bisherigen Auffassung dem Wesen der Interferenz zweier Rhythmen direkt widersprechen. Denn die Ungleichheit der Kupplungen war ein besonders wichtiges Argument dafür, daß Extrasystolieen mit kompensatorischer Pause durch die rhythmische Tätigkeit eines zweiten Reizzentrums erklärt werden können, im Gegensatz zu den eingangs erörterten alten Auffassungen über das Zustandekommen der Extrasystolen. Folgen nämlich in einer allorhythmischen Kurve die Extrakontraktionen stets in gleichem Abstand auf die vorhergehende Normalsystole, so ist der Abstand von einer Extrasystole zur anderen gleich dem Abstand, welchen die den Extrasystolen voraufgehenden Systolen voneinander haben. Die Extrasystolen eines Bigeminus, Trigeminus usw. mit gleicher Kupplung wird man a priori deswegen nicht als durch rhythmische Extrareizbildung bedingt ansehen dürfen, weil es wegen der Konstanz der Kupplungen unmöglich ist, einen besonderen Extrareizrhythmus aus der Kurve herauszulesen. Aber auch in den Fällen, bei denen mehrere Extrasystolen aufeinanderfolgen, von denen die erste

stets gleich gekuppelt ist, steht man dann vor der gleichen Schwierigkeit, wenn die großen Extrareizintervalle nicht ohne weiteres durch die Extrareizperiode teilbar sind. Es entsteht die Frage: ist eine Parasystolie — die doch auf gleichzeitiger Tätigkeit zweier Reizzentren, auf Pararhythmie, beruht — überhaupt ohne das Bestehen ungleicher Kupplungen denkbar? Sind hier dem Begriff der Parasystolie bereits Grenzen gesetzt?

Kaufmann und Rothberger haben, wie gesagt, unter ihrem Material eine verhältnismäßig große Anzahl von Kurven, auf denen die Kupplungen Neigung zur Konstanz zeigen. In Fall II der vierten Mitteilung bewegen sie sich vorzugsweise innerhalb enger Grenzen, meist zwischen 41 und 44 Hundertstelsekunden. Es wird von Kaufmann und Rothberger ganz richtig selbst betont (41, S. 6), daß in solchem Fall nichts den Beweis dafür erbringen kann, daß die Allorhythmie auf Parasystolie beruht. Es kann dann höchstens der Vergleich mit solchen Kurvenstücken die Deutung ermöglichen, die andere Symptome der Interferenz zeigen, z. B. aus zwei aufeinanderfolgenden Extrasystolen die Extrareizperiode direkt bestimmen lassen. Die Autoren bringen für jeden ihrer Fälle als Resultat mühevoller Untersuchungen eingehende Beweisgründe, die sie auch ohne das Vorhandensein ungleicher Kupplungen zur Annahme einer Parasystolie zwingen, und suchen auf dieser Voraussetzung das Zustandekommen des merkwürdigen Phänomens der Kupplungskonstanz zu ergründen. Wir wollen ihnen auf diesem Wege folgen und vorläufig den Pararhythmus für ihre Fälle als gesichert annehmen. Später werden sich dann Kriterien für uns ergeben.

Kaufmann und Rothberger untersuchen zunächst an 17 Fällen, die sie für sichere Pararhythmieen halten, innerhalb welcher Grenzen die Länge der Kupplung schwankt, mit anderen Worten, in welchen Teil der Diastole des Normalintervalls die Extrasystolen vorzugsweise einfallen. Wenn man dieser Berechnung das in einer Kurve gefundene längste Normalintervall zugrunde legt, so ergibt sich, daß sich die Extrasystolen jedes Falles an einer mehr oder weniger scharf begrenzten, aber engen Stelle der Diastole zusammendrängen. Diese Stelle liegt meist etwa im ersten Drittel der Diastole. Vor der Anhäufungsstelle liegt die refraktäre Phase und ein kleines Stück Diastole, hinter ihr noch eine extrasystolenfreie Strecke, und diese ist gewöhnlich der größte Teil der Diastole (als Systole = refraktäre Phase wurde die Dauer des Kammerelektrokardiogramms R + T angenommen). Auf Grund dieser Untersuchungen glauben Kaufmann und Rothberger, daß das Gleichbleiben der Kupplung in den Fällen von Parasystolie so häufig und in einer Kurve meist so konstant ist, daß es als Regel angesehen werden muß.

Wie kommt es nun, daß die Extrasystolen jedes Falles sich an einer bestimmten Stelle der Diastole zusammendrängen? Und weiter: wie läßt es sich erklären, daß diejenigen Extrareize den Weg ins Myokard offen finden, die konstant gekuppelte Extrasystolen ergeben, die anderen aber nicht?

Wir haben oben (S. 487) bereits gesehen, daß bei Allorhythmieen mit kompensatorischer Pause eine allorhythmische Einzelgruppe erst dann abgeschlossen sein und wieder neu beginnen kann, wenn das kleinste gemeinschaftliche Vielfache zwischen der Normal- und der Extrasystolenfrequenz erreicht ist.

Abb. 7 veranschaulicht das. In Abb. 7a beträgt die Normalperiode 20, die Extraperiode 18 Zeiteinheiten. $20 = 2 \times 10$, $18 = 2 \times 9$. Das kleinste gemeinschaftliche Vielfache ist $2 \times 10 \times 9 = 180$: nach 180 Zeiteinheiten tritt die gleiche Kupplung von 12 wieder auf.

Abb. 7b: Normalperiode 20, Extraperiode 16. $20 = 4 \times 5$, $16 = 4 \times 4$, $4 \times 5 \times 4 = 80$. Die gleiche Kupplung ist bei 80 mit 12 erreicht.

Umgekehrt heißt dieses Prinzip: Je rascher die gleiche Kupplung wieder auftritt, je kleiner also die allorhythmische Einzelgruppe ist, desto kleiner ist das Vielfache zwischen Normalreizperiode und Extrareizperiode, d. h. desto einfachere numerische Beziehungen müssen zwischen diesen Rhythmen bestehen. So oft man also in Fällen, die an sonstigen Kennzeichen als sichere Parasystolieen erkannt sind, das Wiederauftreten gleicher Kupplungen nach kurzen Strecken sieht, beweist dieses, **daß einfache numerische Beziehungen zwischen Normal- und Extrarhythmus vorliegen.** Das gilt somit in erster Linie für Bigeminien, Trigeminien, Quadrigeminien usw., weil sie sich durch kurze Gruppenbildung auszeichnen.

Da also — wie oben ausgeführt — tatsächlich sehr häufig gleiche (oder „fast" gleiche) Kupplungen von Kaufmann und Rothberger

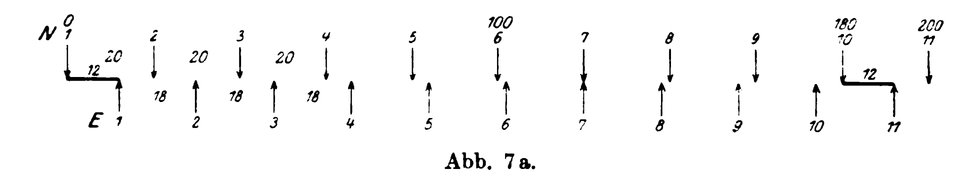


Abb. 7a.

gefunden wurden, nehmen diese Autoren auf Grund ihrer Überlegungen an, daß Normalrhythmus und Extrareizrhythmus die Neigung haben, sich in einfache Verhältniszahlen einzustellen.

Aber nicht nur das: Sie zeigen auch die Tendenz, bei Schwankungen der Intervalle solche einfache Beziehungen aufrecht zu erhalten. Bereits in ihrer zweiten Mitteilung haben die Autoren die Tatsache angeführt, daß der Tonus der extrakardialen Nerven auch einen Einfluß auf den Rhythmus des Extrareizintervalls ausübt, und zwar im gleichen Sinne wie auf den zugehörigen Sinusrhythmus: Die Extrareizbildung wird bei Überwiegen des Vagustonus verlangsamt, beim Überwiegen des Acceleranstonus beschleunigt. In einem weiteren Fall (40, Fall II, S. 52) war dieses der Sinusfrequenz parallelgehende Mitschwanken der Länge der Extrareizperioden ebenfalls festzustellen. Ob das nun immer der Mitwirkung dieser Nerven zuzuschreiben ist oder nicht: in eine Reihe von Beobachtungen wird das Bestreben, die einmal innegehabten einfachen Beziehungen aufrecht zu erhalten, nachgewiesen.

Nun muß man die Eigentümlichkeit berücksichtigen, durch die sich die Parasystolieen von den übrigen Interferenzrhythmen abheben: die Austrittsblockierung. Das Eintreffen einer Extrasystole an bestimmter Stelle hängt von zwei Umständen ab, der Fälligkeit des Extrareizes und der Durchlässigkeit der Blockierungszone. Ist der Extrareiz zwar fällig, die Zone aber für ihn undurchgängig, so kann es, so klein auch das kleinste Vielfache von Normalintervall und Extrareizintervall ausfällt, lange Zeit dauern, bevor die gleiche Kupplung

manifest wird. Wenn in solchen längeren extrasystolenfreien Perioden der Sinusrhythmus schwankt, so erkennen Kaufmann und Rothberger an der Art und Weise, wie die Extrasystolen dann wieder mit gleicher Kupplung auftreten, daß auch die Extrareizperioden, die nicht in Erscheinung getreten sind, dieses Schwanken des Rhythmus mitgemacht haben müssen, so daß auch dabei die einfachen numerischen Beziehungen erhalten geblieben sind.

Der Vorgang wird also immer verwickelter: selbst wenn man in längeren Strecken keine Extrasystolen sieht, wenn man dadurch nicht in der Lage ist, den gerade bestehenden Rhythmus zahlenmäßig festzulegen und nur auf die Errechnung von Durchschnittswerten angewiesen ist: auch dann ist das Bestehen eines Mechanismus zu erkennen, der diese Durchschnittswerte — also nicht reelle, sondern errechnete Werte — zwingt, sich nach einfachen Gesetzen umzustellen.

Wir erkennen also enge Beziehungen zwischen der Gleichheit der Kupplung und dem einfachen Zahlenverhältnis der Reizperioden. Aber damit ist noch nicht alles erklärt.

Es läßt sich wohl einerseits an Beispielen mit rasch wiederkehrender gleicher Kupplung das Bestehen eines einfachen Zahlenverhältnisses nachweisen. Um-

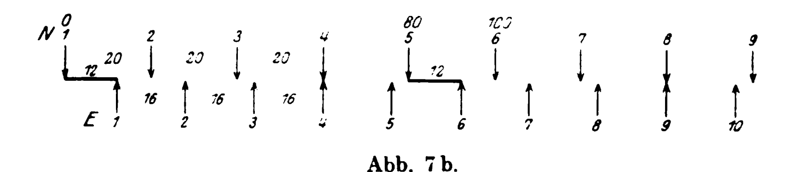


Abb. 7 b.

gekehrt darf man aber nur folgern, daß bei zwischen beiden Rhythmen bestehendem einfachem Zahlenverhältnis die gleiche Kupplung bald wiederkehrt, ohne daraus den Schluß zu ziehen, daß alle Kupplungen einander gleich sind. Es können sich vor der Wiederkehr der gleichen Kupplung in derselben Gruppe noch andere Kupplungen vorfinden.

Abb. 7 b erläutert das. Die gleiche Kupplung findet sich nach N_1 und N_5. Betrachtet man aber die Lage der Extrareize, so erkennt man, daß der fünfte außerhalb der Refraktärphase fällt, also wirksam werden könnte. Warum führt er nicht zu einer Extrasystole?

Kaufmann und Rothberger müssen jetzt eine weitere Hypothese einführen: Es muß ein rhythmisches Schwanken in der Funktion der Reizblockierung bestehen: es können offenbar nur diejenigen Reize die Blockstelle passieren, die zu festgekuppelten Extrasystolen führen.

Würde man Abb. 7 b in diesem Sinne als Parasystolie auffassen, so wird man also zu der Annahme gezwungen, daß E_5 infolge Blockierung nicht aus ihrem Emissionszentrum weitergeleitet werden kann. Im Sinne eines Rhythmismus der Extrareizblockierung liegt es dann, auch einige der vorhergehenden Extrareize als blockiert anzunehmen, etwa E_3 und E_4. Dann wäre also diese Blockierung der Hauptgrund für das Latentbleiben, nicht die refraktäre Phase, eine Auffassung, die Kaufmann und Rothberger auch eindringlich betonen (s. oben S. 500).

Nimmt man in Abb. 7 b hingegen keine Reizblockierung an, so entsteht eine Interferenz zweier Rhythmen: E_5 führt zur Extrasystole, N_5 fällt in deren Refraktärphase, desgleichen führt E_6 zu einer Extrasystole, in deren Refraktärphase N_6 fällt, und so weiter: es bildet sich eine andere Allorhythmie, die aus drei Extrasystolen (E_5—E_7) und zwei Normalreizen (N_7 und N_8) besteht. Die Kupplung beträgt 16 (N_4—E_5). Auch dann ist das kleinste gemeinschaftliche Vielfache 80. Dies soll Abb. 7 c veranschaulichen.

Eine sehr weitgehende Deutung einer Kurve in parasystolischem Sinne mit rhythmischer Extrareizblockierung findet man bei Kaufmann und Rothberger (41, Abb. 11, S. 39). Es ist dort zu erkennen, daß in einer Periode von sechs Normalschlägen nur zwei Extrasystolen mit der Kupplung von 0,39 und 0,40 Sekunden manifest werden. Der Extrareizrhythmus wird aber mehr als doppelt so schnell angenommen, als der Normalrhythmus. Ein Teil der Extrareize fällt in die refraktäre Phase der Normalsystolen, mindestens sechs Reize aber kommen mit der refraktären Phase nicht in Kollision und führen trotzdem nicht zu Extrasystolen: sie sind nach der Vorstellung von Kaufmann und Rothberger durch die Austrittsblockierung zurückgehalten worden. Es muß bemerkt werden, daß dieser Fall sich durch keine anderen Kennzeichen als

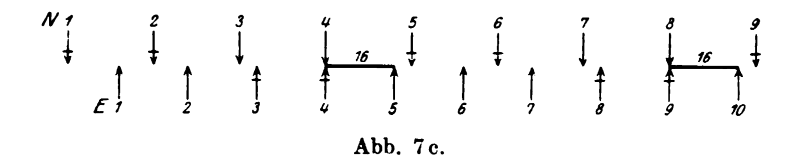


Abb. 7c.

Parasystolie erklären läßt; es ist lediglich die Auflösung eines Quingeminus im Sinne einer Parasystolie.

Die Autoren bringen in ihrer Arbeit (41) eine Reihe von Analysen eigener Fälle, die in gleicher Weise auf das Ziel der Erklärung der Kupplungskonstanz gerichtet sind. Auch in dem Fall von Singer und Winterberg glaubten sie, der zweifellos darin enthaltenen Vorzugskupplungen wegen, ihre Auffassung vertreten zu können. Nun scheint aber tatsächlich dieser Fall nicht zu der Gruppe der Parasystolien zu gehören. Alle Erscheinungen lassen sich einwandfrei durch bloße Interferenz zweier Rhythmen erklären. Es liegt keine zwingende Notwendigkeit vor, hier eine Austrittsblockierung als Grund für das Entfallen von Extrasystolen anzunehmen. So erscheinen denn auch die Ausführungen überzeugend, mit denen Winterberg (89, S. 272 ff.) das Zustandekommen der Vorzugskupplungen erklärt: Infolge kleiner bathmotroper Änderungen oder infolge von Rhythmusschwankungen sind die Extrasystolen, die an der Grenze der Diastole lagen, noch in das Stadium der Unerregbarkeit geraten, oder sie sind von der nachfolgenden Normalsystole überdeckt worden. Als bedeutsames Zeichen dieses Vorgangs finden sich in den drei Fällen (Singer und Winterberg, Winterberg) die sonst sehr seltenen Übergangsformen zwischen dem normalen und dem atypischen Elektrokardiogramm: dann, wenn eine Extrasystole kurz vor oder hinter einem Normalschlag hätte einfallen sollen, sieht man einen deformierten Kammerkomplex, der anzeigt, daß die extrasystolische Reizausbreitung mit der normal ausgelösten zusammenfällt.

Die von Winterberg beigebrachten Elektrokardiogramme sind sehr überzeugend.

Triftig ist auch der Einwand, daß Kaufmann und Rothberger für den Fall Singer-Winterberg nur die manifesten Kupplungen berücksichtigt haben. Diese weisen allerdings einen Vorzugswert auf. Untersucht man aber auch die Kupplungen, die in den Extrareizperioden versteckt enthalten sind, also die Strecken, die etwa die zweite oder dritte von mehreren aufeinanderfolgenden Extrasystolen mit der ihnen voraufgehenden latenten Normalsystole verbinden, so zeigt sich, daß die Strecken wesentlich länger sein können als die Vorzugswerte. Eine manifeste Extrasystole, die an einen latenten Normalreiz gekuppelt ist, kann spät in die (allerdings errechnete) Diastole dieses Normalreizes fallen. Diese Verhältnisse sind nach Winterberg nicht bedeutungslos.

Der Nachweis von einfachen zahlenmäßigen Beziehungen zwischen Normalrhythmus und Extrareizrhythmus erstreckte sich bisher nur auf die Parasystolieen mit kompensatorischer Pause, also vorzugsweise auf Fälle von atrioventrikulärer und ventrikulärer Extrareizbildung. Hier ist das Einhalten der Zahlenverhältnisse — vorausgesetzt, daß man diese Möglichkeit überhaupt zugibt — noch am ehesten zu verstehen. Bei einer solchen Extrasystolie mit gleicher Kupplung ist es — wie oben auseinandergesetzt — klar, daß ein durch Normalsystolen unterbrochenes Extrasystolenintervall so lang sein muß, wie ein Multiplum von Normalintervallen.

Kaufmann und Rothberger (42) gehen nun schließlich daran, auch bei aurikulären Parasystolien mit unvollständiger Pause das Bestehen einfacher Beziehungen aufzudecken. Es ist klar, daß das von vornherein auf Schwierigkeiten stoßen muß. Denn das Extrasystolenintervall enthält da nicht nur in sich gleich große Normalintervalle, sondern außerdem noch die postextrasystolische unvollständige Pause, die sich — da sie nicht, wie bei der kompensatorischen Pause durch Addition mit der Kupplung die Summe von zwei Normalintervallen ergibt — nicht in den Normalrhythmus einfügt. Die unvollständige Pause besteht aus der Rückleitungs- (Verschiebungs-) Zeit, und einem Normalintervall. Sie ist unvollständig, weil sie nicht durch Addition mit der Kupplung die Summe von zwei Normalintervallen ergibt. Das eine (erste) Normalintervall wird vielmehr auf die Strecke: Kupplung + Verschiebungszeit reduziert. Diese Strecke ist also stets kleiner als ein Normalintervall. Kaufmann und Rothberger verteilen nun diese Verkürzung gleichmäßig auf alle Normalintervalle, welche zwischen zwei aurikulären Extrasystolen stehen (42, S. 220), anstatt nur eins der Normalintervalle als verkürzt zu betrachten, und erhalten so eine Anzahl „reduzierter Sinusintervalle". Diese gerechneten — nicht tatsächlich vorhandenen — reduzierten Sinusintervalle stehen nunmehr in einfachem numerischem Verhältnis zu den Extrareizintervallen.

Dieser Nachweis wird erbracht an einem Fall von aurikulärer Parasystolie, der unter 19 Kupplungen 5 mal die gleiche Kupplung von 65, einmal von 66 zeigt, also „Vorzugskupplungen" aufweist. Nun läßt sich aus der Kurve ersehen, daß diese Vorzugskupplung von 65 (66), zu der postextrasystolischen

Pause addiert, eine vollständig kompensierende Pause ergibt, oder, was dasselbe ist, zu der Verschiebungszeit addiert, ein Normalintervall ergibt. Die Extrasystolen mit den übrigen 13 Kupplungen bringen eine unvollständige Pause mit sich. Kaufmann und Rothberger fragen, warum die Extrasystolen „so häufig“ gerade die Kupplungen annehmen, welche zur Verschiebungszeit addiert, die Länge eines Normalintervalls ergeben. Der Grund wird darin gesucht und gefunden, daß diese „kompensierende“ Kupplung deswegen auftritt, um Normalperioden und Extrareizperioden in einfache zahlenmäßige Beziehungen zu bringen. Also auch hier wieder ein Mechanismus, der die beiden Rhythmen ständig beherrscht und, sobald sie gegeneinander schwanken, sie bald wieder derart beeinflußt, daß das einfache Verhältnis als „Durchschnittsverhältnis“ durchaus exakt zutage tritt.

Aber nicht nur für die Länge der Reizperioden werden zahlenmäßige Beziehungen errechnet, sondern auch die Zahl der in einer Zeiteinheit entstehenden Reize steht in bestimmten Beziehungen. Schon bei atrioventrikulärer und ventrikulärer Parasystolie ergab sich folgendes. Wenn man die Extrareize in drei Gruppen sondert: in die manifest freien, in die blockierten und in die, die in die refraktäre Phase fallen, so ergab die Summe der manifest freien + der in die refraktäre Phase fallenden Reize genau die gleiche Zahl, wie Normalreize in der gleichen Zeit angelegt waren. Diese Berechnung stimmt auch für den erwähnten Fall von aurikulärer Parasystolie. In der Zeit, in der 57 Normalreize vom Sinus angelegt sind, beträgt die Zahl der manifest freien Extrareize 13, der in die refraktäre Phase fallenden 44, der blockierten 75. $13 + 44 = 57$. Allerdings gilt dies nur bei der willkürlichen Annahme einer bestimmten Größe der refraktären Phase für den Extrareiz.

Wie hat man sich aber schließlich den Einfluß vorzustellen, der die Tätigkeit der beiden Reizleitungsstellen derart genau regelt? Was sind das für Kräfte, die einen derart fein eingestellten Blockierungsmechanismus unterhalten?

Schon gelegentlich ist von Kaufmann und Rothberger auf die Tätigkeit der extrakardialen Nerven hingewiesen und die Bedeutung ihrer Tonusschwankungen. Die Vorstellung liegt somit auch nahe, daß dem Tonus dieser Nerven ein großer Teil dieser gesamten Regulationsarbeit untersteht. Die Zahl der im Sinus entstehenden Kontraktionsreize wird von der Fähigkeit dieser Nerven, die Reizbildung zu beeinflussen — der chronotropen Funktion — beherrscht. Mit Hilfe der dromotropen Funktion regeln sie den Austritt von Reizen aus den Extrareizherden. Es erscheint Kaufmann und Rothberger naheliegend anzunehmen, daß das Resultat der Tätigkeit dieser beiden Funktionen dasselbe sein muß, ob nun durch die chronotrope Funktion die Bildung erfolgt oder ob mit Hilfe der dromotropen Funktion der Übertritt von Reizen Gegenstand der Beeinflussung ist. Es kann sehr wohl der Nerventonus sein, welcher die Reize so regelt, daß in der gleichen Zeit gleichviel Reize nomotop gebildet als heterotop durchgelassen werden — vorausgesetzt, daß die Beobachtung sich weiterhin bestätigt, daß die Zahl der Sinus- und der freien Reize gleich groß ist. Eine derartige Regelung ist wohl von Wichtigkeit für die Tätigkeit des Herzens, das von zwei Seiten Kontraktionsreize erhält.

3. Die Bedingungen der Pararhythmie.

Die gleichzeitige Tätigkeit mehrerer Reizbildungsstellen am Herzen ist, wie oben bereits angedeutet, vom Experiment her schon lange geläufig gewesen. Die bekannteste Erscheinung war das interferierende Schlagen von Vorhöfen und Kammern, wobei die Vorhöfe vom Sinus her, die Kammern von dem atrioventrikulären Knoten erregt werden. Rothberger und Winterberg (59) sahen am Säugetierherzen, das sie durch Vagus- und Acceleransreizung zur atrioventrikulären Schlagfolge brachten, daß bei der Entwicklung und Rückbildung der atrioventrikulären Automatie ein Stadium der dissoziierten Vorhof- und Ventrikeltätigkeit durchlaufen wird. Bei allmählicher Verlangsamung des Sinustempos, die Ganter und Zahn (16) durch Abkühlung des Sinusknotens hervorriefen, ließ sich gleichfalls die Interferenz von Sinus- und Tawararhythmus nachweisen. Als elektrischen Ausdruck der von zwei Seiten erfolgenden Vorhofserregung fand Ganter (15) Veränderungen in der Gestalt der P-Zacke. Es handelt sich in diesen Fällen um vorübergehende Erscheinungen, die dann auftreten, wenn das Tempo der Reizabgabe im Tawaraknoten im Begriff ist, dasjenige des Sinusknotens zu überflügeln.

Beim Menschen pflegt diese Interferenz der beiden Reizbildungsstellen mit einer gewissen Regelmäßigkeit nur während des Todes vorzukommen [Schellong (63)]. Außer dieser Beobachtung ist am Menschen eine solche vorübergehende doppelte Reizproduktion meines Wissens bisher noch nicht angetroffen. Die dauernden Zustände dieser Art sind äußerst selten und in ihrer Deutung auch noch umstritten (vgl. oben S. 493). Die einzige häufiger vorkommende und gut bekannte Interferenz des normalen Sinus- und des automatischen Kammerrhythmus finden wir bei dem totalen Herzblock.

Von den Dissoziationen im Bereich anderer Herzabteilungen haben wir einige durch Wenckebach (85, 86) kennen gelernt. Wir finden da Fälle von Interferenzen zweier Sinusrhythmen, zweier Vorhofsrhythmen und ähnliche sehr komplizierte Dissoziationen.

Im Anschluß an diese Analysen von vereinzelten Fällen erblicken wir nun in den Untersuchungen von Kaufmann und Rothberger, Singer und Winterberg, Winterberg sowie Mobitz die ersten Versuche in der Richtung, die Interferenzprinzipien am Menschen systematisch zu erkennen, aus den Bedingungen der Herzgesetze abzuleiten und womöglich rechnerisch zu erfassen.

Wenn wir nur diejenigen überwiegend vorkommenden Formen von Pararhythmieen ins Auge fassen, bei denen einer der beiden Rhythmen der Sinusrhythmus ist, so ist durch die Arbeiten der genannten Autoren unser Wissen bereits so weit gefördert, daß wir die Bedingungen der in diesem Rahmen möglichen Gruppe der „Interferenz zweier Rhythmen“ prinzipiell kennen. Eine andere Beurteilung wird dagegen die von Kaufmann und Rothberger begründete andere Gruppe der Pararhythmie, die Parasystolie erfahren müssen. Zunächst wollen wir aber noch einige Faktoren, deren Mitwirkung wir bei dem Zustandekommen von Pararhythmieen kennen gelernt haben, kurz noch einmal hervorheben und dabei gleich auf die sich ergebenden Unterschiede in ihrer Rolle bei dem einen und dem anderen Bild hinweisen.

a) Die Schutzblockierung.

Eine Interferenz zweier Rhythmen ist, wie oben ausgeführt (S. 488 f.) nicht denkbar, wenn nicht das langsamere Reize produzierende Zentrum durch irgendeinen Mechanismus vor den von der frequenteren Reizbildungsstelle ausgehenden Erregungswellen geschützt ist. Dieser Schutzmechanismus ist also als eine stets nachweisbare Voraussetzung der Pararhythmie zu betrachten. Es ergibt sich von selbst, daß an sich nur der weniger frequente Rhythmus einer solchen Schutzblockierung wirklich bedarf, denn der übergeordnete Rhythmus wird sich vermöge seiner höheren Frequenz immer wieder durchsetzen. Der Vorgang dieser Art Blockierung ist keineswegs neu. Betrachten wir das klassische Beispiel einer Interferenz zweier Rhythmen, die totale Vorhofkammerdissoziation: wir sehen, daß die Blockierung des Hisschen Bündels, die das in der Kammer liegende Zentrum vor der fortgeleiteten Erregung „schützt", zur Ursache der Dissoziation wird. Das Bild ist so charakteristisch, daß die Ursache der Dissoziation („Herzblock") sich als Name für die dadurch entstehende Folgeerscheinung eingebürgert hat.

Auch Wenckebach (86, S. 107 f.) hat für seine Fälle von Interferenz das Ungewöhnliche betont, daß die Zentren der Reizerzeugung nicht gegenseitig ihre Funktion aufheben, sondern jedes für sich Vorhöfe und Ventrikel in Tätigkeit versetzen kann. Er hat daher im Bereich dieser Zentren, also im Gebiete der Überreste des Sinus venosus, eine weitgehende Dissoziation annehmen müssen. Hierher verlegt er also die „Schutzblockierung" und diskutiert die Theorie der von dort ausgehenden direkten Sinuskammerleitung (s. oben S. 496). In neuerer Zeit hat noch Schrumpf (66) einen Fall als Beweis eines doppelten Vorhandenseins des Keithschen Knotens beschrieben.

In den Fällen von Interferenz, in denen die heterotope Reizbildung eine höhere Frequenz aufweist als der Sinusknoten, ist es dieser, der, um noch wirksam bleiben zu können, einen Schutz gegenüber der von unten her kommenden Reizwelle nötig hat. Ist dann das heterotope Zentrum noch unterhalb des Hisschen Bündels gelegen — wie in manchen Fällen von Parasystolie — so kann es das Bündel selbst sein, das eine rückläufige Leitung nicht zuläßt. Angenommen, daß der kürzlich veröffentlichte Fall von Gussenbauer (19) die noch strittige Frage, ob eine retrograde Reizleitung durch das Bündel beim Menschen überhaupt vorkommt, in bejahendem Sinne entscheidet, so ist dabei jedenfalls die Fortleitung verlangsamt, so daß bei dauernder rückläufiger Inanspruchnahme des Bündels ähnliche Verhältnisse eintreten dürften, wie bei verzögerter rechtläufiger Leitung; die Reize werden kaum in rhythmischer Weise den Sinus erreichen können.

Vom Tawaraknoten nehmen die frequenteren Reize bei der Vorhofkammerinterferenzdissoziation ihren Ausgang. Mobitz verwirft nun ausdrücklich die Annahme einer Blockierung der Rückwärtsleitung (s. oben S. 494 f.), sondern hält die Abschwächung der Reizbildung im Tawaraknoten und eine Veränderlichkeit der Anspruchsfähigkeit für die Ursache dafür, daß die heterotopen Reize den vom Sinus unterhaltenen Vorhofsrhythmus nicht stören. In dem als Sinusvorhofinterferenzdissoziation aufgelösten Fall gibt Mobitz allerdings keine ausdrückliche Erklärung für dieses Verhalten.

Wenn somit ein Schutzblock auch abgelehnt wird, so läuft der Erklärungsversuch von Mobitz doch auf dasselbe Ziel hinaus, nämlich auf den „Schutz"

des langsamere Reize bildenden Zentrums. Es besteht also in dieser Hinsicht keineswegs ein Unterschied zwischen Parasystolie und Interferenzdissoziation, wie ihn Mobitz (53 S. 505) anzunehmen scheint. Man muß nur daran festhalten, daß nicht das in der Lage, sondern das in der Frequenz untergeordnete Zentrum eines Schutzes vor den häufigeren Erregungen bedarf, mögen diese nun im Sinusknoten oder — wie bei der Interferenzdissoziation — heterotop entstehen. Dieser Schutz entsteht durch Blockierung, sowohl nach Kaufmann und Rothberger als auch nach Mobitz. Denn unter Block oder Blockierung versteht auch Mobitz „das Ausbleiben einer Weiterleitung eines Reizes, sei es, daß wir es durch Herabsetzung der Leitfähigkeit bestimmter Abschnitte des Reizleitungssystems, durch Verminderung der Anspruchsfähigkeit des Erfolgsorganes oder durch zu geringe Stärke des Reizes bedingt ansehen" (53, S. 491).

Wir sehen also, daß alle Autoren, auch Mobitz, sich mit der Frage des Schutzes des langsameren Rhythmus auseinandersetzen mußten. Die Einführung des einheitlichen Prinzips der „Schutzblockierung" durch Kaufmann und Rothberger scheint manche Schwierigkeit aus dem Wege zu räumen.

Gewiß sind wir uns darüber klar, daß es sich auch dabei im Grunde nur um eine Benennung handelt. Der Nachweis eines anatomischen Substrats ist ebenso schwierig wie für die Extrasystolen überhaupt. Man wird sich eventuell einen kleinen anatomischen Block vorstellen können, der den Zutritt zu den langsamen Zentren erschwert, so wie er auch auf den Austritt der Extrareize hemmend einwirkt (s. oben S. 500); oder der Block ist nur funktioneller Art. Aber auch zu der Anschauung von Mobitz führt eine Brücke. Die Blockstelle würde dann die zugeleiteten Reize abschwächen und dadurch unwirksam machen. Wird einer der Reize nur ungenügend abgeschwächt, so durchbricht er die Schutzblockierung und führt zur Auslöschung und Verschiebung des langsameren Reizes. Über die Abhängigkeit der Blockfunktion vom Tonus der extrakardialen Nerven könnte das auf S. 497 f. Gesagte gelten.

Auch von der Lage des Schutzblockes wird man sich meist keine genauere Vorstellung machen können. In einzelnen Fällen kann aber die Stelle, an der der Block seine Funktion ausübt, für das Bild der Interferenz von Bedeutung werden: Bei einer frequenteren Reizbildung im Tawara-Knoten z. B. hängt es von der Lage des Schutzblockes ab, ob eine Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer entsteht oder nicht (s. u. S. 516).

Eine Sonderstellung nehmen die Fälle von Parasystolie ein, bei denen — wie es nach Kaufmann und Rothberger die Regel ist — die Extrareizbildung zwar an sich frequenter erfolgt, als der nomotope Rhythmus. Nur verfällt von den Extrareizen ein Teil der Austrittsblockierung. Das Vorhandensein einer Schutzblockierung — die bei fehlender Austrittsblockierung nicht nötig wäre — wird dadurch augenfällig gemacht, daß der Extrarhythmus nicht fortwährend verschoben wird. Als Blockstelle muß wohl für Schutz- und Austrittsblockierung in diesen Fällen der gleiche engbegrenzte Bezirk angesprochen werden.

b) Die Frequenz der interferierenden Rhythmen.

Betrachten wir die Schutzblockierung als eine ein- für allemal gültige Voraussetzung, so ist die Frequenz entscheidend dafür, wie das Bild der Pararhythmie

zutage tritt. Der heterotope Rhythmus kann schneller oder langsamer sein, als der Sinusrhythmus. In den Fällen von Singer und Winterberg sowie von Winterberg ist das letztere der Fall. Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei der Interferenzdissoziation. In jedem Falle erkennen wir aber, daß bei diesen reinen Interferenzformen derjenige Rhythmus zu nur eingestreuten Schlägen führt, der die geringere Frequenz aufweist (s. a. Mobitz 53, S. 505).

Anders bei der Parasystolie. Kaufmann und Rothberger betonen wiederholt, daß der zu Extrasystolen führende Nebenrhythmus schneller schlägt als der Normalrhythmus. Sie führen diese Forderung sogar so weit durch, daß sie die direkt abzulesende Extrareizperiode dann aufteilen, wenn ihnen der Extrareizrhythmus aus bestimmten Gründen zu langsam erscheint (40, S. 46; 42, S. 236). Die Ursache dafür, daß trotz der höheren Frequenz die Extrareize nur vereinzelt als Extrasystolen manifest werden, liegt in der hypothetischen Funktion der Austrittsblockierung.

c) Die refraktäre Phase.

Sie ist für die reinen Formen der Interferenz zweier Rhythmen neben der Rhythmusfrequenz von entscheidendem Einfluß. Durch sie wird das Kommen und Gehen der Extrasystolen bedingt (s. oben S. 492). Aber auch hier zeigt sich wieder die Differenz mit der Parasystolie. Kaufmann und Rothberger sprechen der refraktären Phase ihre wichtige Rolle ab und führen das Latentbleiben der Extrasystolen wieder in erster Linie auf die Austrittsblockierung zurück (s. oben S. 500).

d) Die Kupplung.

Aus den Bedingungen für das Zustandekommen der Interferenz zweier Rhythmen: der rhythmischen Reizbildung im Normal- und Extrazentrum und der refraktären Phase als regelndem Einfluß auf das Manifestwerden der Reize ergibt sich ohne weiteres die Tatsache, daß die Kupplung verschieden groß sein muß (s. oben S. 503). Das gilt aber nur unter der Voraussetzung, daß die postextrasystolische Pause kompensatorisch ist. Bei der Interferenzdissoziation und bei solchen Vorhofsextrasystolen, bei denen eine Phasenverschiebung im frequenten Rhythmus eintritt, wird die Kupplung häufig gleich sein, da sich — wie im Experiment (s. oben S. 485 f.) — infolge der Phasenverschiebung wieder eine von vorn beginnende Gruppe anschließt. Die „gleitenden" Kupplungen treten denn auch unter dieser Voraussetzung in den reinen Fällen von Interferenz klar zutage (Singer und Winterberg, Winterberg). Sie müssen also an sich zu der Interferenz zweier Rhythmen gehörig angesprochen werden. Das abweichende Verhalten der Kupplungen bei der Parasystolie, die das Merkmal gleicher Kupplungen aufweist, wird von Kaufmann und Rothberger wieder auf das Wirksamwerden der Austrittsblockierung zurückgeführt, die nur diejenigen Reize durchläßt, die gleichgekuppelte Extrasystolen ergeben.

e) Die Austrittsblockierung.

Wie aus dem Gesagten ersichtlich, spielt der Mechanismus der Austrittsblockierung bei dem Entstehen der Parasystolie die wichtigste Rolle. Er regelt nach der Auffassung von Kaufmann und Rothberger das Frequenzverhältnis der beiden Rhythmen zueinander, indem er bewirkt, daß nur vereinzelte Extrareize aus ihrem Zentrum austreten können, so daß ein an sich schnellerer

Extrarhythmus nur zu eingestreuten Extrasystolen führt. Er hält die Extrareize, die in die refraktäre Phase des Normalrhythmus fallen würden, zurück, so daß die refraktäre Phase ihre Bedeutung nahezu verliert. Schließlich hat er auch die Tendenz, nur diejenigen Reize durchzulassen, die gleichgekuppelte Extrasystolen ergeben; dadurch bewirkt er nach Kaufmann und Rothberger, daß einfache numerische Beziehungen zwischen Normal- und Extrareizrhythmus bis auf einzelne Schwankungen ständig gewahrt bleiben. Diese Austrittsblokkierung entfaltet also eine merkwürdig fein differenzierte Tätigkeit!

Lassen wir die Beurteilung der beherrschenden Stellung der Austrittsblockierung zunächst noch beiseite, so sehen wir, daß Kaufmann und Rothberger überhaupt gewichtige Gründe dafür anführen, daß dieser Mechanismus in der Tat existieren muß. Die in Abb. 5 (s. oben S. 498) dargestellte Pulskurve läßt sich kaum anders erklären. Vollends überzeugend scheint der Fall zu sein (s. oben S. 500, Abb. 6), in dem der Rhythmus des tachykardischen Anfalls auch außerhalb des Anfalls in dem Extrareizherd erhalten bleibt und sich dann nur durch einzelne oder mehrere Extrasystolen bemerkbar macht. Auch das Anwachsen des Intervalls bei mehreren aufeinanderfolgenden Extrasystolen mußte als Austrittsleitungsverzögerung gedeutet werden (s. oben S. 500). Der ganze Vorgang wird analog der bekannten Leitungsverzögerung im Hisschen Bündel erklärt. Hier wie da läßt sich eine Beeinflussung durch die extrakardialen Nerven ungezwungen heranziehen (s. oben S. 497 f.).

4. Beurteilung und Bedeutung der einzelnen Formen der Pararhythmie.

Aus der eben vorgenommenen Gegenüberstellung der bei den Pararhythmieen mitwirkenden Bedingungen und Gesetze ergeben sich für uns nunmehr ohne weiteres die Kriterien für die Unterscheidung beider Arten von Pararhythmie, der einfachen Interferenz zweier Rhythmen und der Parasystolie.

a) Interferenz zweier Rhythmen und Interferenzdissoziation.

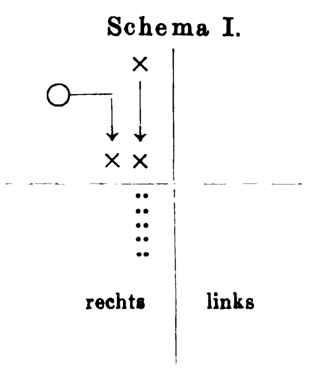
Eine Interferenz zweier Rhythmen entsteht infolge Pararhythmie, nämlich wenn außer dem Sinusknoten noch ein zweites sekundäres oder tertiäres Reizbildungszentrum rhythmische Reize abgibt, die mit dem Sinusrhythmus interferieren. Voraussetzung ist, daß das langsamere Reize aussendende Zentrum durch irgendeinen Schutz nach Art eines Blocks vor der Unterdrückung durch das frequentere Zentrum bewahrt wird. Gewöhnlich pflegt — wie es auch der niederen Automatie der untergeordneten Zentren entspricht — die heterotope Reizbildung auch die langsamere zu sein. In den Fällen, in denen sie aber frequenter ist als die des Sinusknotens, entsteht — worauf wir gleich noch zu sprechen kommen — das Bild der Interferenzdissoziation. Immer ist es der langsamere Rhythmus, der nur mit eingestreuten Schlägen in Erscheinung tritt. Vom Frequenzverhältnis einerseits und von der refraktären Phase andererseits wird die Zahl und die Art des Auftretens der von beiden Rhythmen manifest werdenden Schläge bestimmt. Die Kupplung ist bei der Interferenz zweier Rhythmen eine gleitende, vorausgesetzt, daß die postextrasystolische Pause vollkommen kompensierend ist. Die Notwendigkeit einer Austrittsblockierung ist nicht vorhanden; es lassen sich alle Erscheinungen aus dem Frequenzverhältnis beider Rhythmen und den Gesetzen der refraktären Phase ableiten.

Es braucht nicht noch besonders betont zu werden, daß diese klaren Interferenzprinzipien durch mancherlei Einflüsse entstellt werden können, so daß die Diagnose oft recht erschwert werden kann. Die möglichen Einflüsse sind groß. Es sind vor allem die, welche eine Verschiebung des Rhythmus der einen oder der anderen Reizbildungsstelle verursachen können: auch hier steht wieder an erster Stelle die Wirkung des Vagus und Accelerans, welche gleichzeitig durch Entwicklung ihrer bathmotropen und dromotropen Eigenschaften Reize latent machen, die refraktäre Phase verschieben, und andere, oben näher besprochene Störungen, in dem ursprünglichen Bild hervorrufen können. Viele Komplikationen können sich da ergeben, die noch einer genauen Erforschung harren. Für jetzt läßt sich nur sagen, daß das Beginnen, dem Interferenzproblem systematisch näherzukommen, an sich schon einen Fortschritt bedeutet, und daß es vorwiegend durch die hier geschilderten Untersuchungen bereits gelungen ist, die Grundprinzipien der Interferenz zweier Rhythmen aufzudecken.

Ich muß hier noch die Gründe angeben, die mich dazu führen, die Interferenzdissoziation als Spezialfall der Interferenz zweier Rhythmen anzusehen. Mobitz macht einen scharfen Strich zwischen Interferenzdissoziation und Parasystolie. Dazu ist zunächst zu sagen, daß er unter „Parasystolie" alle die Fälle zusammenfaßt, in denen ein heterotoper Rhythmus in Extrasystolen manifest wird, also demnach auch die Fälle von Singer und Winterberg, die das von Kaufmann und Rothberger ausdrücklich erwähnte Charakteristikum der Parasystolie — die Austrittsblockierung — nicht aufweisen. Da er andererseits die Austrittsblockierung ganz ablehnt und nur zwei Fälle als „Parasystolie" gelten läßt, die speziell den oben entwickelten Gesetzen der einfachen „Interferenz zweier Rhythmen" gehorchen, so müssen wir — nach unserer Benennung — nachweisen, daß eine prinzipielle Trennung (nicht zwischen Interferenzdissoziation und Parasystolie, sondern:) der Interferenzdissoziation von der einfachen Interferenz zweier Rhythmen nicht berechtigt ist.

Wie oben schon angeführt, ist Mobitz zu der Bezeichnung Interferenzdissoziation dadurch gelangt, daß bei seiner Beobachtung Vorhöfe und Kammern dissoziiert schlugen. Merken wir uns diese Tatsache und betrachten wir zunächst einen anderen Typ der Mobitzschen Interferenzdissoziation, die zwischen Sinus und Vorhof. Hier liegen die Verhältnisse in unserem Sinne viel klarer. Ein primitives Schema soll uns noch behilflich sein.

Schema I.



Eine senkrechte Gerade teile das Herz in eine rechte und eine linke Hälfte, eine wagerechte Gerade teile nach oben die Vorhöfe, nach unten die Kammern ab. × sei der Sinusknoten, × × der Atrioventrikularknoten; der Verlauf des Hisschen Bündels ist doppelt punktiert. ○ sei die Stelle im rechten Vorhof, an der das Extrazentrum gelegen sein soll, das hier frequentere Reize bildet als der Sinusknoten und deshalb die abwärts gelegenen Herzteile führt. Nun ist es aus dem Schema ersichtlich, daß diese Führung sich auf das ganze Herz erstreckt. Alle wirksam werdenden Reize, sowohl die frequenten des heterotopen Vorhofzentrums als auch die einzelnen eingestreuten des Sinus, bringen gleichsam parallel zueinander das ganze Herz zur Kontraktion, nämlich Vorhöfe und Kammern. Nichts im Anblick des Elektrokardiogramms könnte zu einer Deutung als „Dissoziation" Anlaß geben. Die Kurve muß vielmehr so aussehen wie bei einer Extrasystolie, da sie in einen Grundrhythmus eingestreute Schläge aufweist: alle aber zeigen normale Sukzession.

Man kann nun mit Recht einwenden: Bei dem hohen Sitze des sekundären Zentrums ist der Ausdruck einer Dissoziation im Elektrokardiogramm gar nicht zu erwarten. Diese könnte höchstens einen engbegrenzten Teil am Sinusknoten betreffen.

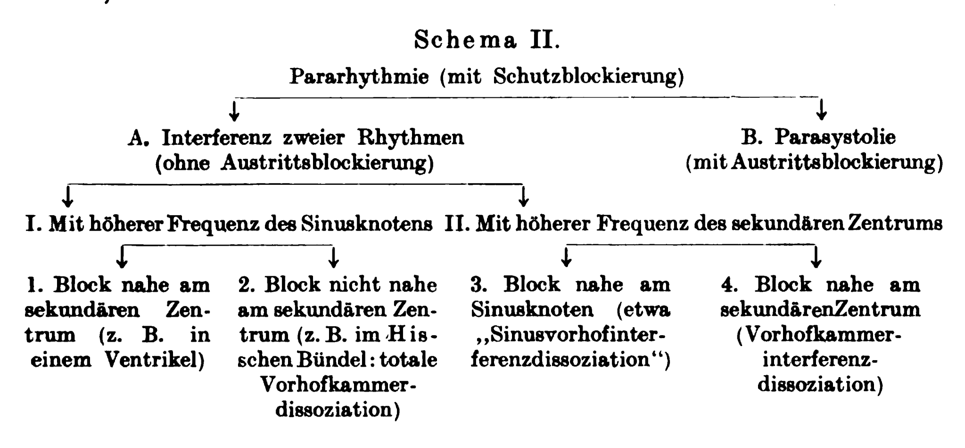
Nehmen wir deshalb wieder die Lage der sekundären Reizbildungsstelle im Tawara-Knoten an wie bei der Vorhofkammerinterferenzdissoziation, verlegen aber die Blockstelle nicht unmittelbar an diesen, sondern in die Nähe des Sinusknotens: dann muß diese Lage eine rückwärtige Erregungsleitung vom Atrioventrikularknoten über den Vorhof bis eben zu dieser Blockstelle gestatten: es gäbe negative Vorhofschwankungen vor den Kammerelektrokardiogrammen, dazwischen sind Kammerschwankungen mit normalen P-Zacken extrasystolenartig eingestreut. Aber hier fehlt jetzt das, was man Dissoziation nennt, jedenfalls eine solche zwischen Vorhof und Kammer; trotzdem die Reizbildungsstellen und die Frequenzen der Reizbildung die gleichen sind wie bei Mobitz' Vorhofkammerinterferenzdissoziation, resultiert hier ein anderes Bild, nämlich das eines einfachen Interferenzrhythmus. Offenbar liegt also die Ursache für das dissoziierte Schlagen der Vorhofkammerinterferenzdissoziation in der Lage des Blockes: er liegt unmittelbar oberhalb des Tawara-Knotens.

Die Bezeichnung „Sinusvorhofinterferenzdissoziation" ist, wie weiterhin ersichtlich wird, nicht einwandfrei, da sich eine Dissoziation nicht ausprägt. Aber wenn man will, kann man zugeben, daß eigentlich bei jeder einzigen Pararhythmie eine Dissoziation vorhanden ist, wenn sie auch nur auf das Zentrum der sekundären Reizbildung beschränkt ist, welches eben — „dissoziiert" vom übrigen Herzen — seine eigenen Reize bildet. Wenn wir auch die Benennung somit beibehalten wollen, kam es doch darauf an, die nahe Verwandtschaft der Interferenzdissoziation mit anderen Interferenzen darzutun und an Überlegungen ihre Modifikationen zu zeigen.

Sehen wir uns nach einem Merkmal um, das alle Formen der Interferenzdissoziation gemeinsam aufweisen, so ist es die Umkehrung der Frequenz der reizbildenden Zentren, derart, daß der Sinusknoten darin zurückbleibt. Im übrigen wird auch das Bild der Interferenzdissoziation allein von dem Gesetz der refraktären Phase beherrscht, wie wir es bei jeder reinen Interferenz zweier Rhythmen sehen. Wir gelangen somit dazu, die Interferenzdissoziation als denjenigen

Spezialfall der Interferenz zweier Rhythmen aufzufassen, in dem das Merkmal: daß das untergeordnete Zentrum frequentere Reize abgibt als der Sinusknoten, zur Erklärung der Erscheinungen ausreicht. Es ist lediglich, wie bei allen Interferenzen, eine Schutzblockierung der langsameren Reizbildungsstelle, also hier des Sinusknotens, zu fordern. So wird man auch den Vorschlag von Mobitz, Interferenzdissoziation und Parasystolie unter dem Namen „Doppelrhythmus" zusammenzufassen, nicht beistimmen. Die Interferenzdissoziation gehorcht den Gesetzen der Interferenz zweier Rhythmen. Diese aber läßt sich nach dem Vorgang von Kaufmann und Rothberger als eine Gruppe der Pararhythmie zweckmäßig von der anderen, der Parasystolie, trennen; denn zu letzterer gehört, was Mobitz nicht genügend hervorhebt, die Austrittsblockierung.

Aus dem Gesagten ergibt sich die Stellung der einzelnen Formen der Pararhythmie untereinander, wie sie von Schema II gezeigt wird. I zeigt die Allorhythmie, die wir schlechthin als Interferenz zweier Rhythmen bezeichnet haben, II diejenige, die die Interferenzdissoziationen umfaßt; 4 ordnet die „eigentliche" Interferenzdissoziation, diejenige zwischen Vorhof und Kammer ein. Aus dieser Anordnung ist ersichtlich, daß die Interferenzdissoziation eine Parallelstellung zu der totalen Vorhofkammerdissoziation (dem „totalen Herzblock") einnimmt.



b) Beurteilung und Bedeutung der Parasystolie.

Stehen die Gesetze, denen die Interferenz zweier Rhythmen unterworfen ist, anscheinend bereits fest auf dem Boden genügend begründeter Beobachtungen, so wird man das noch nicht ohne Einschränkung von den weiteren Konsequenzen sagen können, die Kaufmann und Rothberger als Grundlagen der Parasystolie auf der einfachen Interferenz weiter aufbauen. Das Wesentliche an der Parasystolie ist, wie gesagt, die Notwendigkeit, zu den übrigen Gesetzen noch eine Austrittsblockierung der Extrareize annehmen zu müssen. Wenn wir uns an die Tatsachen halten, so scheint mir das Vorkommen dieser Art Blockierung, wie schon erwähnt, an sich überzeugend nachgewiesen zu sein. Dem Verständnis Schwierigkeiten bereitet nur die starr konsequente Fortführung, mit der Kaufmann und Rothberger das Prinzip der Austrittsblockierung zum beherrschenden machen wollen. Denn es läßt sich nicht leugnen,

daß hier der Boden der sicher fundierten Beobachtungen verlassen wird zugunsten von Hypothesen und Theorien, die noch keineswegs beweiskräftig gestützt sind. Wenn Kaufmann und Rothberger geneigt sind zu fordern, daß die Austrittsblockierung auch als Grund für das Latentbleiben von Extrasystolen in solchen Fällen anzusehen sei, in denen die Beachtung der refraktären Phase zur Erklärung völlig ausreicht, so ist diese Behauptung in der Tat „zu apodiktisch“ (Winterberg, 89, S. 271). Die Möglichkeit, latent bleibende Extrareize auf diese Art zu erklären, soll keineswegs bestritten werden, nur sind bisher die Gründe, mit denen Kaufmann und Rothberger diese Forderung an dem Fall von Singer und Winterberg belegen, noch nicht überzeugend. Es scheint übrigens so, als ob Kaufmann und Rothberger selbst nicht mehr streng an dieser Forderung festhalten, da sie später (42) die in die refraktäre Phase fallenden Reize im Gegensatz zu ihrer früheren Auffassung als „freie“ Reize, nicht mehr als blockierte Reize bezeichnen. Wenigstens verweisen sie gegenüber diesem „scheinbaren Widerspruch“ auf eine nächste, noch nicht erschienene Mitteilung.

Erst recht scheinen die weiteren sich an die Austrittsblockierung anschließenden Folgerungen den Boden unter den Füßen zu verlieren. Die Annahme, daß beide Rhythmen durch irgendeinen Mechanismus von dritter Stelle in einfache zahlenmäßige Beziehungen gezwungen werden sollen, wird von Winterberg mit zum Teil oben angeführten Gründen bekämpft. Und gar die Tendenz zu einfachen Beziehungen zwischen „Durchschnittswerten“, „reduzierten Sinusintervallen“, die auffallenden Gleichheiten in der Zahl der in der Zeiteinheit entstehenden Normalreize und der freien und in die refraktäre Phase fallenden Extrareize — alles das läßt keinen Zweifel, daß hier unter willkürlichen Voraussetzungen gerechnet wird, wie etwa mit der Annahme einer bestimmten Größe der refraktären Phase, die durch nichts bewiesen sind.

In ihrer letzten Mitteilung suchen Kaufmann und Rothberger nachzuweisen, daß in einem Fall mit aurikulären Extrasystolen häufig eine „kompensierende“ Kupplung von 65 auftritt, die den Zweck hat, Normal- und Extrarhythmus in einfache zahlenmäßige Beziehungen zu bringen (s. oben S. 508 f.). Sie stellen sich vor, daß das Herz sich gewissermaßen dieser Kupplung als Mittel bedient, um die einfachen rhythmischen Beziehungen aufrechtzuerhalten. Prüfen wir die Beweisführung auf ihre Stichhaltigkeit.

Kaufmann und Rothberger stellen in einer Tabelle (42, S. 210) die bei der Ausrechnung einer 84 Systolen umfassenden Kurve gewonnenen Werte in Hundertstelsekunden dar. Der Übersichtlichkeit wegen teilen sie diese Tabelle in „Perioden“ (= Gruppen); jede Periode umfaßt eine Extrasystole mit der vorangehenden Kupplung und die ihr folgenden Normalsystolen bis zur nächsten Extrasystole. Es geht aus der Tabelle hervor, daß die Normalreizperioden zwischen 71 und 79 Hundertstelsekunden schwanken. Unter den 19 Extrasystolen, deren Kupplung bestimmt werden konnte, haben

1	Extrasystole	die	Kupplung	44	Hundertstelsekunden
1	„	„	„	46	„
2	„	„	„	48	„
3	„	„	„	50	„

1 Extrasystole die Kupplung 53 Hundertstelsekunden
1 „ „ „ 54 „
2 „ „ „ 56 „
1 „ „ „ 58 „
5 „ „ „ 65 „
1 „ „ „ 66 „
1 „ „ „ 70 „

Tabelle I.

1. Periode (Gruppe)	2. Dauer der Herzperioden	3. Verschiebungs-(Rückleitungs-)Zeit	4.
2	76 **65** 87 75	12	76,7
3	74 **46** 85 74	11	74,7
4	72 **48** 84 73	11	73,7
5	74 **65** 89 78	11	78,7
6	78 **53** 89 78	11	78,7
7	78 **54** 86 76	10	75,7
8	75 **70** 78 74	4	67,7
9	75 **58** 84 73	11	73,7
10	72 **50** 82 72	10	71,7
11	72 **50** 84 74	10	73,7
12	75 **65** 84 74	10	73,7
13	75 **48** 84 73	11	73,7
14	71 **56** 84 72	12	73,7
15	70 **65** 80 75	5	69,7
16	73 **65** 82 74	8	71,7
17	73 **66** 84 76	8	73,7
18	74 **56** 86 76	10	75,7
19	76 **44** 84 76	8	73,7
20	74 **50** 83 74	9	72,7

Unsere Tabelle I gibt einen Ausschnitt, auf dem in der zweiten Spalte die Extrasystolen aller „Perioden" (Gruppen) mit ihren Kupplungen in Hundertstelsekunden fett gedruckt dargestellt sind. Die darauf folgende Zahl bedeutet die Länge der postextrasystolischen Pause. Die erste und die letzte Zahl dieser Spalte zeigt die Größe des vorhergehenden und des nachfolgenden Normalintervalls. In der dritten Kolonne ist die Rückleitungs- (Verschiebungs-) Zeit in der üblichen Weise dadurch errechnet, daß die Länge des der postextrasystolischen Pause folgenden Normalintervalls von der Länge der Pause abgezogen ist.

Kaufmann und Rothberger weisen nun zunächst auf die Tatsache hin, daß die von der Kupplung 65 eingeleiteten Pausen kompensatorische Pausen sind, denn sie ergeben, zu der Kupplung von 65 hinzu addiert, die doppelte Länge des angrenzenden Normalintervalls.

Die Pausen, die auf die Extrasystolen mit anderen Kupplungen folgen, sind verkürzt kompensatorisch. Nur die Extrasystole der 8. Periode macht hiervon

eine Ausnahme: die Kupplung 70 + der Pause 78 ergibt 148, was der Dauer von zwei Normalintervallen entspricht. Auch diese Pause ist kompensatorisch. Als Ursache dafür nehmen Kaufmann und Rothberger ganz richtig die an, die auch sonst die Kompensation der Pause von aurikulärer Extrasystolie bewirkt: die Extrasystole tritt so spät ein, daß die nächste Normalsystole bereits fertig gebildet, ja vielleicht schon im Ablaufen begriffen ist, wenn die Extrasystole am Sinus ankommt. Die gleiche Ursache wird auch für die kompensatorische Pause in der 15., 16. und 17. Periode angenommen. In den Perioden 2, 5, 12 beträgt aber die Differenz zwischen Pause und Normalintervall 10 bis 12 Hundertstelsekunden; sie ist ebenso groß wie an anderen Stellen der Kurve. Hier soll deshalb die gangbare Erklärung einer kompensierenden Pause bei aurikulärer Extrasystolie keine Anwendung finden können. Die Frage soll vielmehr so liegen: Warum nehmen im Verlauf der Kurve die Extrasystolen so häufig gerade die Kupplung an, welche zur Verschiebungszeit addiert, die Länge eines Normalintervalls ergibt? Warum stellen sich die Extrasystolen so häufig gerade in Zeitpunkt 65 nach einer Normalsystole ein?

Errechnen wir den Durchschnitt sämtlicher in der Kurve vorkommenden, in Spalte 3 der Tabelle dargestellten Verschiebungszeiten, so erhalten wir den Durchschnittswert 182 : 19 = 9,57. Dieser Wert wird deshalb zu klein ausfallen, weil auch die kleineren Verschiebungszeiten der 8. und 15. Extrasystole mit eingerechnet sind. Da diese durch ihre Kleinheit aus dem Rahmen der übrigen herausfallen, können wir ungezwungen annehmen, daß diese beiden Werte nicht die Zeit darstellen, die die Extrasystole braucht, um zum Sinus zu gelangen, daß diese Verschiebungszeiten also nicht mit den Rückleitungszeiten identisch sind. Die Normalsystole wird vielmehr schon fertig gebildet sein, bevor die Extrasystole den Sinus erreicht. Diese Auffassung vertreten auch Kaufmann und Rothberger. Der Durchschnittswert unter Fortlassung dieser beiden Verschiebungszeiten ergibt 173 : 17 = 10,17. Bestimmen wir auf diese Art die durchschnittliche Rückleitungszeit nur für die Extrasystolen ohne kompensatorische Pausen — also unter Ausschluß der Verschiebungszeiten in den Perioden 2, 5, 8, 12, 15, 16, 17 —, so erhalten wir 124 : 12 = 10,33. Dieser Wert kann unbedenklich als Ausdruck für die Rückleitung der Extrasystolen angesehen werden. Denn erstens schwanken die Verschiebungszeiten nur in geringem Maße, zwischen 10 und 12, einmal 8 und 9, wenn man von den Extrasystolen mit kompensatorischer Pause absieht. Zweitens liegt die Größe dieses Wertes in normalen Grenzen. Miki und Rothberger (51) haben nämlich am Hundeherzen für einen möglichst weit vom Sinus gesetzten Extrareiz die Rückleitungszeit von 0,03 Sekunden experimentell gefunden. Kaufmann und Rothberger nehmen an, daß infolgedessen für den größeren Vorhof des Menschen immerhin Werte von 0,10 Sekunden zustande kommen können. Unser gefundener Durchschnittswert ist also nicht zu groß.

Ziehen wir nun den gefundenen Rückleitungswert von 10,3 von der Länge der postextrasystolischen Pausen ab, so erhalten wir die in Spalte 4 angegebenen Werte. Es ist zu erkennen, daß diese bei den nicht kompensierenden Pausen tatsächlich, wie zu erwarten, fast genau der Größe des angrenzenden Normalintervalls entsprechen. Die Differenz schwankt nur zwischen 0,017 und 0,003 Sekunden. Nur in der Periode 19 erhalten wir einmal einen Unterschied von 0,023 Sekunden. Dazu ist aber zu sagen, daß diese Schwankung in Anbetracht

der sonst auf der Kurve in der Größe des Normalintervalls vorkommenden Unterschiede auch nur gering ist.

Nun die kompensatorisehen Pausen in den Perioden 2, 5 und 12. Wir sehen, daß in Periode 2 bei der von uns nach der gewöhnlichen und bisher geltenden Auffassung ausgerechneten Rückleitungszeit von 10,3 das in der postextrasystolischen Pause versteckte latente Normalintervall 76,7 Hundertstelsekunden beträgt, also von der ersten nach der Pause wieder manifest werdenden Normalsystole nur den geringen Unterschied von 1,7 Hundertstelsekunde darbietet. Noch geringer sind die Unterschiede in der 5. und 12. Periode, dort betragen sie nur 0,7 und 0,3 Hundertstelsekunden. Ich vermag also keinen Grund einzusehen, warum Kaufmann und Rothberger an der gewöhnlichen Erklärung der postextrasystolischen Pause für diese drei Extrasystolen Anstoß nehmen: weil die Extrasystolen spät, mit der Kupplung 65, einfallen, erreichen sie den Sinus zu der Zeit, in der der neue Reiz fertig gebildet ist, ergeben also kompensatorische Pausen. Bei den Extrasystolen der Perioden 8, 15, 16 und 17 ist der Mechanismus genau der gleiche; nur kommt hier die Extrasystole — wie Kaufmann und Rothberger auch annehmen — wahrscheinlich noch etwas später an, nach Abgang des fälligen Normalreizes. Das Resultat ist auch hier eine kompensatorische Pause. Die Erklärung für die unvollständigen Pausen nach den übrigen Extrasystolen ist gleichsinnig: Der Reiz langt — infolge kleiner Kupplung — zu früh am Sinus an und verschiebt dort den Rhythmus.

Die Kupplung 65 wird durch diese Auffassung völlig ihrer Bedeutung entkleidet. Damit entfallen auch die weiteren Schlußfolgerungen, die Kaufmann und Rothberger an die „Vorzugskupplung" knüpfen. Erinnern wir uns, daß Winterberg (89, S. 270 Fußnote) diesen Fall von aurikulärer Extrasystolie, den Kaufmann und Rothberger schon früher (40, Fall 1) analysierten, als gewöhnliche Interferenz auflösen will (s. oben S. 501), und betrachten wir noch einmal die Kupplungen. Wir müssen sagen, daß man wohl kaum von einer „Vorzugskupplung" sprechen kann in dem Sinne, wie es Kaufmann und Rothberger tun. Wenn nur 5 mal die Kupplung von 65, 1 mal von 66 auftritt, sich dagegen 12 mal andere, zum Teil sehr verschiedene Kupplungen vorfinden, so erscheint die Fragestellung, warum „so häufig" gerade die Kupplung 65 auftritt, an sich schon unberechtigt. Die Frage könnte im Gegenteil lauten: warum stellen sich so häufig auch andere Kupplungen ein? und die Antwort: weil es sich um eine gewöhnliche Interferenz zweier Rhythmen nach den bekannten Interferenzgesetzen handelt, so daß gleitende Kupplungen zustande kommen.

Interessant ist es, daß es auch der nämliche Fall ist, der von Mobitz (53, S. 507) eine Auflösung als Sinusvorhofsinterferenzdissoziation erfährt, bei dem der Grundrhythmus ein Vorhofsrhythmus ist, die wie Extrasystolen eingestreuten Schläge aber Sinusschläge sind. Diese Deutung beweist wieder die Auffassung, daß die Interferenzdissoziation dem Gesetze der Interferenz zweier Rhythmen gehorcht und als Spezialfall dieser Art von Pararhythmie anzusehen ist.

Die Darlegungen von Kaufmann und Rothberger sind also nicht geeignet, das Vorhandensein von „kompensierenden" Kupplungen zu erweisen, die die Aufgabe haben, Normal- und Extrarhythmus in einfachen zahlenmäßigen Beziehungen zu halten. Der Sachverhalt liegt vielmehr so: nehmen wir auch

die Existenz einer Austrittsblockierung als erwiesen an, so ist die subtile Tätigkeit dieser Blockierung mit dem Ziel der Erhaltung von einfachen rhythmischen Beziehungen zwischen Normal- und Extrarhythmus noch keineswegs begründet. Ebenso ist der Nachweis eines Hilfsmechanismus in Gestalt von kompensierenden Kupplungen bisher nicht erbracht.

Auch Mobitz nimmt gegen die weitgehenden Folgerungen von Kaufmann und Rothberger Stellung. Er stellt auf Grund seiner rechnerischen Ermittlungen eine Reihe von Forderungen, ohne deren Erfüllung die Diagnose einer Parasystolie nicht gestellt werden darf. Auch er weist, wie Singer und Winterberg, darauf hin, daß die Größe der extrasystolenfreien Intervalle einen gewissen Grenzwert nicht überschreiten darf, um für den Nachweis einer rhythmischen Extrareizbildung noch brauchbar zu sein. Diesen Grenzwert faßt er aber enger. Ferner fordert er gleitende Kupplungen.

Von Bedeutung ist die von Mobitz aufgeworfene Frage, ob es sich bei der Interferenz zweier Rhythmen und der Parasystolie um eine Längsdissoziation handelt. Eine solche ist von Wenckebach auf Grund seiner Interferenzanalysen angenommen worden. Nachdem nun Mobitz einigen Fällen Wenckebachs eine Deutung als Interferenzdissoziation gegeben hat, erscheint damit für diese Fälle die Auffassung als Querdissoziation erwiesen. Denn, sofern nur der eine der beiden Rhythmen der Sinusrhythmus ist, kann das untergeordnete Reizbildungszentrum nur durch einen Querschnitt in der Erregungsausbreitung abgeschaltet sein, mag dieser Querschnitt im Bereich des Vorhofs oder der Kammern sitzen, mag der Block den Bündelstamm oder nur die kleineren Verzweigungen der Schenkel betreffen.

Was verstehen wir unter einer Querdissoziation? Den Mechanismus, der den nomotop gebildeten Reiz durch einen Block irgendeiner Art verhindert, sich auf einige oder alle abwärts gelegenen Herzabschnitte auszubreiten. Das klassische Beispiel ist hier wieder der Vorhofkammerblock: die Erregung kann infolge Hemmung im Hisschen Bündel nicht auf die Kammer übergreifen. Aber auch ein in einer kleineren Verzweigung sitzender Block eines Schenkels des Reizleitungssystems kann, wie Mobitz richtig betont (53, S. 504) die Überleitung des Sinusreizes vom Reizleitungssytem aus verhindern. Wie steht es nun mit den Teilen des Herzens, die kein spezifisches Muskelfasersystem aufweisen, dem Vorhof und den angrenzenden Abschnitten des Sinus- und des Atrioventrikularknotens? Wir müssen antworten: wenn wir nachweisen, daß ein sekundär, im Vorhof oder im Atrioventrikularknoten gelegenes Reizbildungszentrum von den Sinusreizen nicht erreicht wird, so handelt es sich zweifellos um eine Querdissoziation. Denn zum Begriff einer Längsdissoziation gehört es, daß zwei Zentren gleicher Ordnung in ihrer Auswirkung auf die Herzteile in Wettstreit treten: zwei primäre, zwei sekundäre oder zwei tertiäre. Eine Interferenz zweier Rhythmen, bei der das Extrareizzentrum im Ventrikel liegt, hat ebenso einen Querblock zur Voraussetzung, wie wenn es seinen Sitz im Vorhof hat. Mobitz hält auch ganz richtig in diesem Sinne (53, S. 503) seine Sinusvorhofsinterferenzdissoziation für eine Querdissoziation. Wenn er aber an anderer Stelle (53, S. 499) sagt, daß neben der fortlaufenden rhythmischen Tätigkeit des Sinusknotens eine ununterbrochene rhythmische Reizbildung in einem Zentrum des Vorhofs, des Atrioventrikularknotens oder des

Bündelstamms einen Längsblock zur Voraussetzung haben muß, so steht diese Vorstellung im Widerspruch zu seiner Auffassung der Sinusvorhofsinterferenzdissoziation.

Der Begriff der Querdissoziation kann durch unsere Definition festgelegt werden, wenn nur der Block ein untergeordnetes Zentrum betrifft. Da bei jeder Pararhythmie zweier Zentren verschiedener Ordnung ein Schutzblock irgendwelcher Art angenommen werden muß, wie oben näher ausgeführt ist, so müssen wir jede derartige Pararhythmie als Querdissoziation auffassen, also jede Pararhythmie, bei der die eine Reizbildungsstelle der Sinusknoten ist.

Wenn nun gegen den parasystolischen Mechanismus so viele begründete Einwände erhoben werden können, entsteht die Frage, welche Bedeutung denn den neuartigen und kühnen Hypothesen von Kaufmann und Rothberger überhaupt zugesprochen werden kann. Wir gingen in unseren Betrachtungen von den Auffassungen aus, welche die Entstehung der Extrasystolen erfährt. Wir sprachen von den qualitativ verschiedenen homogenetischen und heterogenetischen Rhythmen. Auf Grund der ganzen Entwicklung der parasystolischen Reizbildung betont Rothberger (58, S. 2200), daß als wichtigstes Ergebnis der Untersuchungen das anzusehen sei, daß es Fälle gibt, wo auch einzelne Extrasystolen nichts anderes sind, als der Ausdruck der allen Herzteilen in verschiedenem und wechselndem Grade zukommenden Fähigkeit, aus sich selbst heraus, automatisch, Reize zu bilden, so daß z. B. ventrikuläre Extrasystolen in den betreffenden Fällen nichts anderes sind als Kammerautomatie. Es würde demnach keine Veranlassung mehr bestehen, einen prinzipiellen Unterschied zwischen homogenetischen und heterogenetischen Schlägen zu machen. Beide sind der Ausdruck einer im Grunde genommen rhythmischen Reizbildung. In dieser Auffassung liegt tatsächlich ein Ausblick, der durch die bisher nicht gelungenen Beweise von Kaufmann und Rothberger nicht verdeckt werden kann. Kaufmann und Rothberger gehen bewußt einen Weg mit dem Ziele, eine einheitliche Ursache für das Entstehen aller Extrasystolen aufzudecken. Betrachtet man ihre Analysen unter diesem Gesichtswinkel, so ist man geneigt, angesichts dieses Zieles einige von den rein rechnerischen Widersprüchen aufzugeben. Wenn Kaufmann und Rothberger eine Extrasystolie wie die oben auf S. 507 angeführte im parasystolischen Sinne analysieren, ohne daß ein zwingender Beweis hierfür zu liefern ist, nur weil sich derartige Beobachtungen auch sonst in derselben typischen Weise bei sicheren Fällen von Parasystolie finden, so würde man das nur aus der Absicht heraus gelten lassen können, neue Anhaltspunkte für die bisher sehr unbefriedigenden Erklärungen der Extrasystolen zu gewinnen. In dieser Richtung liegt die schwerwiegende Bedeutung ihrer Untersuchungen. Nur so wird man ihre Bemühungen würdigen können, die konstanten Kupplungen glaubwürdig zu erklären. Wird ihnen das in Zukunft gelingen, so stehen wir davor, die Extrasystolen mit gleichen Kupplungen, also die am häufigsten in der Klinik vorkommenden Formen der Bigeminie, Trigeminie usw., kurz alle extrasystolischen Allorhythmieen einheitlich als durch rhythmische Extrareizbildung bedingt auffassen zu können. Damit würden wir dann unsere bisherigen, durch Wenckebach begründeten Anschauungen aufgeben müssen, die klinische Extrasystolie als eine der experimentellen Extrasystolie

entsprechende Form der Rhythmusstörung anzusehen. Die heterogenetische Bildung der Systole würde fallen gelassen oder wesentlich eingeschränkt werden, und wir würden auch aus klinischen Beobachtungen heraus die Extrasystolen als Ursprungsreize (Hering) ansehen können, die infolge einer durch irgendwelche Einflüsse gesteigerten Reizbildung im Bereiche untergeordneter Zentren rhythmisch entstehen. Die Einflüsse, die diese erhöhte Automatie von vornherein nicht tätiger Reizbildungsstellen hervorrufen können, dürften die gleichen sein, denen Einwirkung auf das Zustandekommen der Extrasystolen bisher zugeschrieben wurde: der Einfluß von Giften, der der extrakardialen Herznerven, schließlich auch anatomische Veränderungen. In diesem Rahmen gewinnt der von Wenckebach betonte Zusammenhang von Leitungsstörungen und Extrasystolen erhöhte Bedeutung; hat doch die Erörterung von Leitungsstörungen in der Umgebung des Extrareize bildenden Zentrums in den Darlegungen über Interferenz und Parasystolie eine große Rolle gespielt. Auch auf die damit zusammenhängende Anschauung Herings, daß von asystolisch bleibenden Herzteilen Extrasystolen ihren Ausgangspunkt nehmen können, sei nochmals hingewiesen (s. S. 484). So fügen sich einige ältere Beobachtungen in die neueren Anschauungen ein, als deren wichtigste Seite das Ziel der Klärung der rhythmischen Entstehung aller Extrasystolen anzusehen ist.

Bereits jetzt kann sich die Theorie von Kaufmann und Rothberger den bisher geltenden Theorien über die Ursache der Extrasystolie an die Seite stellen. Ob sie sich weiter Geltung verschaffen wird, das wird voraussichtlich von den wirklich begründeten Beweisen abhängen, die diese Autoren und andere klinische Beobachter auf dem gezeigten Wege zu erbringen vermögen.

III. Analyse eigener Fälle von Pararhythmie.

Unter den in den letzten 3 Jahren in der Kieler Medizinischen Klinik aufgenommenen Elektrokardiogrammen fanden sich in 95 Fällen Extrasystolen. Von diesen war bei 21 Fällen nur je 1 Extrasystole verzeichnet, so daß diese für die Beurteilung einer etwa vorhandenen rhythmischen Extrareizbildung ausscheiden müssen. Ferner lasse ich 5 Fälle mit totaler Irregularität, welche Extrasystolen zeigten, beiseite.

Von den übrigen 69 Elektrokardiogrammen fanden sich in 51 Fällen ventrikuläre und atrioventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause, in 18 Fällen Vorhofsextrasystolen, davon 9 mit kompensatorischer, 9 mit verkürzter Pause. Es standen also 60 Fälle von Extrasystolie mit kompensatorischer Pause zur Untersuchung auf eine etwa vorhandene Interferenz zur Verfügung. Von diesen 60 Fällen zeigten

55 (91,6%) gleiche Kupplung,
5 (8,3%) ungleiche Kupplung.

In 5 von den 60 Fällen waren aufeinanderfolgende Extrasystolen sichtbar; diese konnten also zur Untersuchung auf die „manifeste Extrareizperiode“ herangezogen werden.

Gleiche Kupplung und aufeinanderfolgende Extrasystolen zeigten davon 4 Fälle, in dem 5. Fall waren die Kupplungen ungleich.

In den übrigen 4 Fällen, die eine ungleiche Kupplung aufwiesen, konnte also die Extrareizperiode aus zwei aufeinanderfolgenden Extrasystolen nicht direkt abgelesen werden.

Nach den Interferenzgesetzen, die wir kennen gelernt haben, mußten die Fälle mit ungleicher Kupplung und die mit aufeinanderfolgenden Extrasystolen für eine Analyse am ehesten aussichtsreich erscheinen. Die hierher gehörigen 9 Fälle sollen daher teils einzeln, teils zusammengefaßt besprochen werden.

In erster Linie interessierte die Kurve (Fall 1, Pat. Dr.), welche beide Erscheinungen, die zur Annahme einer Interferenz führen konnten, beisammen zeigte.

Tabelle II (Fall 1, Pat. Dr.), linksventrikuläre Extrasystolen.

1. Systole Nr.	2. Dauer der Herzperioden	1. Systole Nr.	2. Dauer der Herzperioden
1	**Extrasystole**	7	**45**
2	82	8	58
3	60	9	52
4	**33**	10	55
5	82	11	88
6	65	12	78

Tabelle II zeigt einen Ausschnitt aus der Kurve. Es handelt sich um linksventrikuläre Extrasystolie. In der 1. Spalte sind die Systolen fortlaufend numeriert. Die zweite zeigt die Intervalle (in Hundertstelsekunden), mit denen Systolen und Extrasystolen aufeinander folgen, und zwar sind die Intervalle, die die Extrasystolen mit dem vorhergehenden Schlage verbinden, durch fetten Druck hervorgehoben. Die beiden hier dargestellten Kupplungen betragen 33 und 45. Die Extrareizperioden, die sich aus der Kurve direkt entnehmen lassen: 82, 58, 52, 55, 88. Schon diese ungleiche Länge der aufeinanderfolgenden Extrasystolenabstände läßt eine rhythmische Extrareizbildung von vornherein ablehnen. Es handelt sich also nicht um Interferenz zweier Rhythmen. Auch der Beweis für eine Regelmäßigkeit einer etwaigen Austrittsblockierung läßt sich weder in diesem noch in anderen Kurvenstücken dieses Falles erbringen.

Tabelle III (Fall 2, Pat. A.), linksventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause.

1. Systole Nr.	2. Dauer der Herzperioden	3. Normalrhythmus	4. Extrarhythmus
1	Extrasystole		
2	48		48
3	95		133 = 3 × 44,33 (3–4)
4	38	118 = 2 × 59 (4–5)	
5	80		177 = 4 × 44,25 (5–7)
6	55	55	
7	42	228 = 4 × 57 (7–10)	
8	48		48
9	48		48
10	90		130 = 3 × 43,33 (10–11)
11	40	112 = 2 × 56 (11–12)	
12	72		
13	55	55	

Tabelle III (Fall 2, Pat. A.) zeigt die Wiedergabe einer Kurve mit aufeinanderfolgenden Extrasystolen und gleicher Kupplung. Die Extrasystolen sind linksventrikulär und von einer kompensatorischen Pause gefolgt. In Spalte 3 und 4 ist der Normal- und der Extrarhythmus fortlaufend errechnet.

Die sichtbaren Normalintervalle betragen 55. Während ihrer Überdeckung durch Extrasystolen lassen sie sich mit 56—59 berechnen. Der Zwischenraum zwischen 2 Extrasystolen mißt 48. Nehmen wir dies als manifesten Ausdruck des Extrarhythmus und teilen wir die großen Extrasystolenintervalle demgemäß auf, so ergeben sich Werte von 43,33 und 44,25. Da nach den Beobachtungen von Kaufmann und Rothberger sowie von Winterberg die Extrasystolenintervalle häufig etwas kürzer gefunden werden, als die Multipla der manifesten Extrareizperioden, so ist gegen die Errechnung dieses latenten Extrarhythmus nichts einzuwenden (s. S. 500).

Die Kupplungen betragen 38, 42, 40, schwanken also innerhalb der geringen Grenze von 0,04 Sekunden. Deshalb und unter Anrechnung etwaiger kleiner Messungsfehler können sie gleich genannt werden.

Es ist ersichtlich, daß das Erscheinen der Normalsystolen von der refraktären Phase der Extrasystolen abhängig ist. Deswegen sind die Pausen nach Extrasystole Nr. 4 und 11 kompensatorisch. Ebenso ist es mit der Pause nach Extrasystole Nr. 9. Der der Normalsystole Nr. 10 vorhergehende Sinusreiz wurde 33 Hundertstelsekunden nach Extrasystole Nr. 9 (90 weniger dem Normalintervall 57) gebildet, also noch in der refraktären Phase.

Dagegen läßt sich das Ausbleiben der Extrasystolen nicht durch die refraktäre Phase allein erklären. Nach der Extrasystole Nr. 2 wäre eine weitere Extrasystole während der Pause von 95 fällig gewesen, ebenso nach Extrasystolen Nr. 4, 9 und 11. Es ist hier also notwendig, nach dem Vorgang von Kaufmann und Rothberger eine Austrittsblockierung anzunehmen. Damit hätten wir diese Kurve als Parasystolie analysiert. Es handelt sich um einen Fall, der ähnlich ist dem von Kaufmann und Rothberger beschriebenen (s. o. S. 498).

Wir erkennen hieran ein für die Diagnose der Parasystolie wichtiges Gesetz: Das Ausbleiben von Extrasystolen bei Pararhythmie läßt sich dann nicht durch die refraktäre Phase erklären, wenn die Extrareizperiode kleiner ist als die kompensatorische Pause. Dann sind wir zur Annahme einer Austrittsblockierung gezwungen.

Mit einem weiteren Fall verhält es sich ebenso. Tabelle IV ist die Darstellung eines Kurvenstückes mit linksventrikulären Extrasystolen mit kompensatorischer Pause (Fall 3, Pat. Gr.). Das Normalintervall wird nur einmal manifest, und zwar mit der Länge 55. Aus den Extrasystolenintervallen mit kompensatorischer Pause läßt es sich mit 53—56 berechnen. Der Extrareizrhythmus offenbart sich an zwei Stellen in zwei aufeinanderfolgenden Extrasystolen mit 41 und 42 Hundertstelsekunden. Bei der Darstellung in fortlaufender Ausrechnung ergeben sich Werte zwischen 37,66 und 40,5, die Schwankung zwischen der größten manifesten und der kleinsten latenten Extrareizperiode beträgt also nur 4,33 Hundertstelsekunden. Die Kupplungen betragen 37, 39, 40, 41, sind somit fast gleich.

Tabelle IV (Fall 3, Pat. Gr.), linksventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause.

1. Systole Nr.	2. Dauer der Herzperioden	3. Normalrhythmus	4. Extrarhythmus
1	37	112 = 2 × 56	
2	75		115 = 3 × 38,33
3	40		
4	42	160 = 3 × 53,33	42
5	78		118 = 3 × 39,33
6	40	112 = 2 × 56	
7	72		113 = 3 × 37,66
8	41		
9	41	159 = 3 × 53	41
10	77		116 = 3 × 38,66
11	39	109 = 2 × 54,5	
12	70		
13	55	55	162 = 4 × 40,5
14	37		

Auch hier werden wir zur Annahme einer Austrittsblockierung geführt. Anders läßt sich das Ausbleiben von Extrasystolen während der Pausen von 75, 78, 72, 77 und 70 nicht erklären. Die Extrareizperiode ist kleiner als die kompensatorischen Pausen.

In diesen Fällen läßt sich natürlich das Vorhandensein einer Austrittsblockierung nicht mit absoluter Sicherheit beweisen. Dieser Mechanismus ist aber doch sehr wahrscheinlich, da die bei der Errechnung des Extrareizrhythmus sich ergebenden fast gleichen Zahlen mit den Werten gut zusammenstimmen, die sich in zwei aufeinanderfolgenden Extrasystolen als manifeste Extrareizperiode darstellen. Da die längeren, von Normalschlägen unterbrochenen Extrasystolenintervalle nicht zur Berechnung zu groß sind, sondern innerhalb des von Singer und Winterberg angegebenen Grenzwertes liegen (s. oben S. 503), so steht einer Auffassung dieses Kurvenbildes als durch Pararhythmie bedingt nichts im Wege. Da das Erscheinen der Extrasystolen nicht nur von der refraktären Phase, sondern auch von der Austrittsblockierung bestimmt wird, handelt es sich in beiden Fällen um Parasystolie.

Der Fall 3 gewinnt dadurch noch besondere Bedeutung, daß andere von demselben Patienten gewonnene Kurvenstücke fortdauernde Bigeminien zeigen. Die Kupplung ist auch hier gleich, sie schwankt zwischen 39 und 43. Da wir das in Tabelle IV dargestellte Bild als Parasystolie analysiert haben, werden wir dazu geführt, in diesem Falle auch die Bigeminie als durch rhythmische Extrareizbildung entstehend zu erklären. Diese Auffassung ist also nur durch das Auftreten von aufeinanderfolgenden Extrasystolen in anderen Kurven möglich geworden.

Handelte es sich hierbei und bei einem weiteren nicht mehr zu besprechenden Falle um Extrasystolen, die das typische Merkmal der Extrasystolen überhaupt, nämlich die Vorzeitigkeit zeigten, so läßt sich im folgenden Fall ein anderes Verhalten erkennen.

Tabelle V (Fall 4, Pat. De.), rechtsventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause.

1. Systole Nr.	2. Dauer der Herzperioden	3. Normalrhythmus[1])	4. Extrarhythmus	5.
A. 1	95	95		
2	99	99		
3	113	117 + 108 (3–4)		
4	112		321 = 3 × 107 (4–6)	321 = 113 + 2 × 104
5	97	97		
6	112	118 + 104 (6–7)		
7	110			
B. 8	102	102		
9	112	442 = 127 + 3 × 105 (9–12)		
10	110		110	
11	108		108	
12	112		317 = 3 × 105,66 (12–14)	317 = 113 + 2 × 102
13	93	93		
14	112	232 = 127 + 105 (14–15)		
15	120		325 = 3 × 108,33 (15–17)	325 = 121 + 2 × 104
16	95	95		
17	110			
18	110		110	

Tabelle V (Fall 4, Pat. De.) bringt zwei Kurvenstücke eines Falles mit rechtsventrikulären Extrasystolen.

Der Sinusrhythmus ist starken Schwankungen unterworfen. Er läßt sich in der der Tabelle V, A zugrundeliegenden Kurve direkt aus dem Abstand der Vorhofzacken voneinander ausmessen. Die beiden Extrasystolen 113 und 112 treten nämlich erst so spät auf, daß der fällige Normalreiz bereits vom Sinus auf den Vorhof übergegangen ist und zu einer Vorhofskontraktion (P-Zacke) geführt hat. So geht also auf dem Elektrokardiogramm beiden Extrasystolen in verkürztem Abstand die Vorhofserhebung voraus.

Daß es sich nicht um atrioventrikuläre Extrasystolen handelt, geht aus drei Umständen hervor. Erstens zeigt der extrasystolische Kammerkomplex eine tiefe Aufspaltung auf der Höhe der R-Zacke, auch die T-Zacke zeigt eine von der Normalform abweichende Gestalt. Bei atrioventrikulären Kontraktionen wäre eine normale Form der R- und T-Schwankung zu fordern. Sodann zeigen die von diesem Pat. gewonnenen Kurven nur auf diesem einzigen Ausschnitt eine P-Zacke vor der Extrasystole. Auf den anderen Stücken erfolgt die Extrasystole noch vor der fälligen Normalvorhofskontraktion. Drittens aber wäre überhaupt zur Annahme eines atrioventrikulären Ursprungs der Vorhofskontraktion eine negative P-Zacke zu erwarten (s. oben S. 493f.).

Der Normalrythmus läßt sich also aus den P-Zacken der Kurve Tabelle V, A direkt entnehmen. Es ist zu erkennen, daß das Auftreten der Extrasystolen seinen Grund in der starken Verlangsamung des Sinusrhythmus findet. Die

[1]) Der Normalrhythmus ist hier in der der Tabelle V, A zugrunde liegenden Kurve aus den fortlaufenden P-Zacken direkt zu entnehmen.

Frequenz des Sinusknotens ist unter die der sekundären Reizbildungsstelle abgesunken. Die Kupplung ist somit gleich der präautomatischen Pause (s. S. 484). Eine zweite Extrasystole kann nicht in Erscheinung treten, weil der Sinusrhythmus wieder an Frequenz zunimmt und vor der Bildung des nächsten heterotopen Schlages wieder zu einer Normalkontraktion führt. Dadurch, daß auf dem der Tabelle V, A zugrunde liegenden Elektrokardiogramm der Normalrhythmus sich abmessen läßt, wird die Deutung der anderen Kurven dieses Patienten möglich.

Wir müssen annehmen, daß dort eine Vorhofszacke vor den Extrasystolen deshalb nicht zu sehen ist, weil der Sinusreiz sich noch mehr verspätet als in Tabelle V, A. Der Abstand der sichtbaren P-Zacke von der hinter ihr folgenden Extrasystole betrug etwa 10. Wenn der Sinusreiz somit 10 Hundertstelsekunden später wirksam wird, so wird er den Vorhof zu derselben Zeit zur Kontraktion bringen, als auch die Extrasystole einfällt: Die P-Zacke trifft mit der extrasystolischen Saitenschwankung zusammen und geht in ihr unter. Diese Verhältnisse finden wir auf der der Tabelle V, B zugrunde liegenden Kurve. Wir nehmen somit an, daß der Normalreiz hier 10 Hunderstelsekunden später ausgeht als in Tabelle V, A, und bringen dies in unserer Berechnung der Spalte 3 zum Ausdruck. Das Intervall 442 teilt sich infolgedessen in $127 + 3 \times 105$, das Intervall 232 in $127 + 105$ als Werte für den latent bleibenden Sinusrhythmus.

Daß die Extrareizbildung rhythmisch vor sich geht, erhellt aus Tabelle V, B. Die manifesten Extrareizperioden betragen 110, 108 und 110. Errechnet man die latenten Extrareizperioden in der gewohnten Weise (Spalte 4), so ergeben sich die gutstimmenden Werte von $3 \times 105{,}66$ und $3 \times 108{,}33$. In Tabelle V, A, Spalte 4 läßt sich das große Extrasystolenintervall in 3×107 aufteilen.

Wir haben also eine rhythmische rechtsventrikuläre Extrareizbildung vor uns, die manifest wird, sobald die Sinusfrequenz sich über eine gewisse Grenze hinaus verlangsamt. Die Kupplung ist dementsprechend gleich, denn sie ist der präautomatischen Pause für den Extrarhythmus gleichzusetzen. Die postextrasystolische Pause kommt dadurch zustande, daß wieder ein Normalreiz früher zur Stelle ist und zur Kontraktion führt. Dazu ist aber notwendig, daß der Extrarhythmus sich z. B. nach Systole Nr. 11 seinerseits verlangsamt, eine Annahme, die bei der Ausrechnung der Extrareizperiode in Spalte 4 nicht berücksichtigt ist, der aber die Errechnung in Spalte 5 gerecht wird. Hier ist als jedesmaliges erstes latentes Extrareizintervall ein Wert gewählt, der die postextrasystolische Pause um 1 übertrifft. Der Rest teilt sich in 2×102 bzw. 2×104.

Ich habe die heterotopen Systolen als Extrasystolen bezeichnet, trotzdem ihnen das Merkmal der Vorzeitigkeit fehlt. Es handelt sich in diesem Fall um einen homogenetischen Rhythmus nach Lewis. Die nahen Beziehungen dieses automatischen Kammerrhythmus zu der wirklichen, rhythmisch gebildeten Extrasystolie liegen auf der Hand. Wir können unsere Beobachtung als Beweis dafür anführen, daß eingestreute heterotope Schläge auch die Kennzeichen des homogenetischen Rhythmus tragen können.

Von den vier Fällen mit ungleicher Kupplung und nicht manifester Extrareizperiode brauchen drei nicht näher besprochen zu werden. Ein bestimmter

Rhythmus für die Extrareizbildung ergibt sich nicht zwingend. Der einstellige Multiplikator für ihre Errechnung kann in ein und demselben Falle verschieden groß gewählt werden. Je nachdem dabei die zu suchende Extrareizperiode größer oder kleiner ausfällt, ergeben sich die Teilwerte für die größeren Extraintervalle.

Als Beispiel hierfür sei kurz ein Fall (Fall 5, Pat. Ho.) mit rechtsventrikulärer Extrasystole mit kompensatorischer Pause angeführt. Die Kupplung schwankt zwischen 28 und 58. Für den Normalrhythmus ergeben sich Werte von 72 bis 82. Kompensatorische Pausen von 95—123. Zwei von den vorkommenden Extrasystolenintervallen betrugen 307 und 221. Die Teilung kann ergeben: $307 = 3 \times 102{,}33$ oder $4 \times 76{,}75$. Für das Intervall $221 = 2 \times 110{,}5$ oder $3 \times 73{,}66$. Auch an anderen Stellen liegen die Verhältnisse nicht eindeutig. Dieser Fall erinnert an den, welchen Mobitz (53) ausführlich analysiert. Auch bei meinen Beobachtungen kann durch eine Analyse irgendeiner Art die rhythmische Entstehung der Extrareize nicht erwiesen werden. Denn im Gegensatz zu meinen vorher beschriebenen Fällen läßt sich hier an keiner Stelle eine manifeste Extrareizperiode ablesen. Nur dadurch würde es möglich werden, die durch die eine oder die andere Teilung gewonnenen Werte als latente Extraperiode zu bezeichnen.

Dagegen handelt es sich in dem vierten Fall von Extrasystolen mit verschiedener Kupplung zweifellos um eine Interferenz zweier Rhythmen in ähnlich klarer Art, wie sie die drei von Singer und Winterberg beschriebenen Fälle erkennen lassen.

Fall 6 (Pat. Ed.). Tabelle VI, A und B sind die Wiedergabe zweier Kurvenstücke. Beide lassen einen regelmäßigen allorhythmischen Aufbau erkennen. Eine allorhythmische Gruppe setzt sich aus zwei Extrasystolen und 5 Normalschlägen zusammen in der Anordnung, wie sie die durch Klammern eingefaßten Systolen Nr. 6—12 der Tabelle VI, A darstellen. Der manifeste Normalrhythmus bewegt sich im allgemeinen in Werten von 93—102, zeigt also nur kleine Schwankungen. An einer Stelle wird die Frequenz höher, die Normalperioden verkürzen sich auf 90 und 88. Das ist die Stelle der Kurve (Tabelle VI, B, Systole Nr. 39—44), wo der sonst gleichmäßige allorhythmische Aufbau eine Verschiebung erleidet; statt vier aufeinanderfolgender Normalsystolen treten deren sechs auf. Diese Störung ist durch die etwas größeren Frequenzschwankungen des Sinusrhythmus bedingt, wie wir weiter unten sehen werden.

Die Berechnung der latenten Sinusintervalle (Spalte 3) zeigt, daß es sich um kompensatorische Pausen handelt.

Die Extrasystolen zeigen sehr verschiedene Kupplungen. Die kürzeste beträgt 55, die längste 99. Versucht man, den Extrasystolen einen Rhythmus zugrunde zu legen, so gelingt das sofort. Es zeigt sich, daß das durch jedesmal einen Normalschlag unterbrochene Extrareizintervall (z. B. Systole 7—8, 14—15) zugleich die Extrareizperiode darstellt. Diese manifeste Extrareizperiode zeigt fast konstante Werte, die nur in Tabelle VI, B in Grenzen von 0,06 Sekunden schwanken (170—176).

Auch ohne weitere Errechnung geht es schon aus der besonderen Lage der beiden Extrasystolen mit dazwischenliegendem Normalschlag hervor, daß es sich in der Tat um eine Entstehung der Extrasystolen handeln muß, die von dem

Tabelle VI (Fall 6, Pat. Ed.), rechtsventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause.

	1. Systole Nr.	2. Dauer der Herzperioden	3. Normalrhythmus	4. Extrarhythmus
A.	1	Extrasystole		
	2	123		
	3	100	100	
	4	105	105	524 = 3 × 174,66
	5	102	102	
	6	**94**	201 = 2 × 100,5	
	7	107		172
	8	**65**	197 = 2 × 98,5	
	9	132		
	10	97	97	
	11	98	98	516 = 3 × 172
	12	102	102	
	13	**87**	203 = 2 × 101,5	
	14	116		171
	15	**55**	182 = 2 × 91	
	16	127		
	17	95	95	
	18	93	93	509 = 3 × 169,66
	19	95	95	
	20	**99**	202 = 2 × 101	
	21	103		173
	22	**70**	196 = 2 × 98	
	23	126		
	24	97	97	
	25	97	97	
B.	26	95	95	
	27	97	97	
	28	100	100	
	29	**90**	212 = 2 × 106	
	30	122		176
	31	**54**	175 = 2 × 87,5	
	32	121		
	33	95	95	
	34	100	100	496 = 3 × 165,33
	35	92	92	
	36	88	203 = 2 × 101,5	
	37	115		170
	38	**55**	178 = 2 × 89	
	39	123		
	40	90	90	
	41	88	88	
	42	93	93	680 = 4 × 170
	43	91	91	
	44	100	100	
	45	**95**	203 = 2 × 101,5	
	46	108		175
	47	**67**		

Normalrhythmus vollkommen unabhängig ist. Die jedesmalige zweite Extrasystole jeder Gruppe nämlich (Systole Nr. 8, 15, 22, 31, 38, 47) wird in ihrer Lage lediglich durch die entsprechende erste Extrasystole orientiert. Sie folgt ihr unbedingt in dem Abstand von 170—176 Hundertstelsekunden, ohne Rücksicht auf die Einordnung der dazwischenliegenden Normalsystole. Und diese wiederum erhält ihren Platz zwischen den beiden Extrasystolen allein von dem Normalrhythmus zugewiesen, dessen Schlagfolge sie durch eine kompensierende Pause erhalten soll. Diese vollständige Unabhängigkeit läßt sich an allen Stellen einwandfrei erkennen.

Durch die Teilung der größeren extrasystolischen Intervalle bestätigt es sich, daß wir eine voneinander unabhängige Reizbildung zweier Zentren vor uns haben. Wir erhalten Werte von 169,66—174,66 in Tabelle VI, A und von 165,33—170 in Tabelle VI, B, also nur ganz geringe Abweichungen von $\pm$ 5 Hundertstelsekunden.

Im Gegensatz zu den übrigen Fällen ist hier die Extrareizperiode länger als die Normalperiode und auch als die kompensatorische Pause. Wir haben oben gesehen, daß dann, wenn die Extrareizperiode kürzer war als die kompensatorische Pause, das Ausbleiben der Extrasystolen nur durch den Mechanismus der Austrittsblockierung erklärt werden kann. Ferner erinnern wir uns, daß für die Interferenz zweier Rhythmen, bei denen die Extraperiode länger als die Normalperiode ist, Singer und Winterberg den Nachweis erbracht haben, daß die kleinste Kupplung gleich ist der refraktären Phase für den Extrareiz (s. oben S. 491). Weiterhin hatten wir erkannt, daß die einfache Interferenz zweier Rhythmen sich dadurch von der Parasystolie unterscheidet, daß bei letzterer die Austrittsblockierung gefordert wurde, während bei der einfachen Interferenz die refraktäre Phase zur Erklärung dafür genügte, daß Extrareize nicht zur Kontraktion führen.

Um unseren Fall, der durch den langsamen Extrarhythmus schon ein Kennzeichen der einfachen Interferenz trägt, noch durch andere Beweise in diesem Sinne zu stützen, bleibt die Entscheidung übrig, ob die nicht zu Extrasystolen führenden Extrareize deswegen latent bleiben, weil sie in die refraktäre Phase fallen, oder ob eine Austrittsblockierung gleichfalls in Frage kommt. Da die kleinste Kupplung in Tabelle VI 54 beträgt, also als Begrenzung der refraktären Phase für den Extrareiz angesehen werden kann, wäre der Nachweis zu erbringen, daß die nicht in Erscheinung tretenden Extrareize alle durch eine kleinere Kupplung als 54 mit ihren voraufgehenden manifest werdenden oder latenten Normalreizen verknüpft sind.

Tabelle VII zeigt die entsprechenden Systolen der Tabelle VI mit der gleichen Numerierung in Spalte 1. In der zweiten Spalte ist der fortlaufende Normalrhythmus dargestellt, wie er sich in Spalte 3 der Tabelle VI ergibt. Spalte 3 der Tabelle VII zeigt den fortlaufenden Extrarhythmus, aber nicht in Extrareizperioden, sondern in seiner Beziehung zum Normalrhythmus. Es sind die Kupplungen dargestellt, mit denen die Extrareize den Normalreizen folgen, und zwar sind die Kupplungen der latent bleibenden Extrareize eingeklammert. Die erste Extrasystole z. B. ist mit dem Intervall 94 an die Normalsystole 102 gekuppelt, die zweite mit dem Abstand 65 an die latente Normalperiode 100,5. Der dritte Extrareiz wird nicht wirksam. Er zeigt zu der gleichfalls (wegen der

kompensatorischen Pause) latenten Normalperiode 98,5 die Kupplung 40. Es geht nun aus der Tabelle deutlich hervor, daß alle nicht zu Systolen führenden Extrareize eine Kuppelung aufweisen, die kleiner ist als 54, daß sie also in die refraktäre Phase fallen. Damit ist für diesen Fall erwiesen, daß die refraktäre Phase zur Erklärung der Latenz der Extrareize ausreicht.

Tabelle VII.

A.			B.		
1. Systole Nr.	2. Manifester und latenter Normalrhythmus	3. Manifeste und latente Kupplungen	1. Systole Nr.	2. Manifester und latenter Normalrhythmus	3. Manifeste und latente Kupplungen
5	102	94	28	100	90
	201 { 100,5			212 { 106	
	100,5	65		106	54
	197 { 98,5			175 { 87,5	
	98,5	(40)		87,5	(44,8)
10	97		33	95	
11	98	(17)	34	100	(14,6)
12	102	87	35	92	88
	203 { 101,5			203 { 101,5	
	101,5	55		101,5	55
	182 { 91			178 { 89	
	91	(42,7)		89	(47)
17	95		40	90	
18	93	(24,8)	41	80	(39)
19	95	99	42	93	
	202 { 101		43	91	(25)
	101	70	44	100	95
				203 { 101,5	
				101,5	67

Wir sehen also auf unserer Kurve eine regelmäßig gebaute Allorhythmie, die alle Kennzeichen der Interferenz zweier Rhythmen aufweist: gleitende Kupplungen, eine Extrareizperiode, die größer ist als die Normalperiode, Teilbarkeit der Extrasystolenintervalle in Multipla der Extrareizperiode. Wir erkennen die ausschließliche Bedeutung der refraktären Phase für das „Kommen und Gehen" der Extrasystolen. Wenn noch ein Zweifel besteht, so wird er durch das Verhalten der zweiten Extrasystole jeder Gruppe beseitigt, die ganz unabhängig von dem zwischen beiden Extrasystolen liegenden Normalschlag lediglich zu der Zeit einfällt, die ihr durch den Extrareizabstand von der ersten Extrasystole vorgeschrieben ist.

Von 60 einer Analyse zur Verfügung stehenden Fällen konnte, wie gezeigt, viermal das Bestehen einer Pararhythmie nachgewiesen werden. Lassen wir davon Fall 4, Pat. De., fort, weil die heterotopen Schläge nicht das Kennzeichen der Extrasystolen tragen, so haben wir eine „Interferenz zweier Rhythmen" und zwei „Parasystolien". Die Modifikation einer Interferenzdissoziation wurde

weder in extrasystolischen Kurven, noch in solchen, die einen Vorhofkammerblock zeigten, gefunden. Nach meinem Material ist sie also noch seltener als die Parasystolie. Ich habe sie dagegen einmal auf dem Elektrokardiogramm eines absterbenden Herzens gesehen, wobei ja die Automatie untergeordneter Zentren unter bestimmten Bedingungen stark hervortritt [Schellong (64)].

B. Die Allorhythmieen infolge Störung der Reizübertragung.

Den im vorigen Kapitel besprochenen Allorhythmieen infolge Störung der Reizbildung steht eine andere Gruppe gegenüber, die, welche durch Störung in der Reizübertragung vom Sinus auf die Vorhöfe oder von den Vorhöfen au die Kammern entstehen. Der Ausdruck „Reizübertragung“ ist erstmalig von Winterberg (88) prinzipiell angewendet worden. Es wird dadurch nichts präjudiziert. Wir behalten freie Hand zur Entscheidung der Frage, ob die Hemmung der Reizübertragung infolge Leitungsverzögerung, Reizabschwächung oder Verminderung der Reizbarkeit erfolgt, eine Frage, die bei der Erörterung der gewöhnlichsten Formen der hierher gehörige Allorhythmieen eine wesentliche Rolle spielt. In gewissem Sinne ist ja die Verhinderung der Weiterleitung eines Reizes auch bei den bisher besprochenen Pararhythmieen von Wichtigkeit. Die Schutzblockierung, die Austrittsblockierung, die refraktäre Phase in ihrer Bedeutung für das Zustandekommen der Interferenz, alles dieses waren Bedingungen, die das Bild der Pararhythmie im Sinne einer gehemmten Reizübertragung beeinflußten. Das Primäre war dabei aber stets eine Abweichung in der Reizbildung, das Hervortreten eines normalerweise nicht tätigen untergeordneten Zentrums. In den folgenden Abschnitten sollen jetzt die neuen Auffassungen über die Unregelmäßigkeiten des Herzschlags besprochen werden, die entstehen, wenn lediglich der Sinusknoten Reize bildet, wenn aber die Ausbreitung der Erregung auf Vorhöfe und Kammern pathologisch verändert ist. Die Störungen, die zu keiner Pulsallorhythmie führen, also solche, die nur Teile des Myokards — etwa kleinere Äste der Tawaraschenkel — betreffen, werden dabei nicht berücksichtigt werden, desgleichen nicht die totale Dissoziation, bei welcher die Kammern ja regelmäßig schlagen und auf die schon im vorigen Kapitel mehrfach hingewiesen wurde.

I. Das elektrokardiographische Bild des partiellen Blocks.

So bleibt als Allorhythmie nur diejenige Störung der Reizübertragung übrig, die wir als „partielle Dissoziation“ oder auch „partiellen Block“ bezeichnen.

Es handelt sich dabei bekanntlich um eine mehr oder weniger starke Hemmung der Fortpflanzung des Reizes vom Vorhof auf die Kammer, wobei es zu einzelnen Ausfällen von Kammersystolen kommen kann, die rhythmisch oder periodisch auftreten. Als Ursache wird zumeist eine anatomische Läsion des Hisschen Bündels durch irgendeinen Krankheitsprozeß angenommen. Von Wichtigkeit sind aber auch die funktionellen und toxischen Schädigungen, wie sie nach Infektionskrankheiten, nach Giften (Digitalis) und auch durch Nerveneinfluß (Vagusdruckversuch) zustande kommen können. Analog dem partiellen Vorhofkammerblock gibt es den partiellen Sinusvorhofblock, der bei entsprechenden

Störungen bei der Übertragung des Reizes vom Sinus auf den Vorhof in Erscheinung treten kann.

In Abb. 8 ist das Elektrokardiogramm eines solchen, gewöhnlich vorkommenden Falles von partieller Vorhofkammerdissoziation dargestellt.

In der schematischen Darstellung zeigt die obere Reihe die P-Zacken, die sich im Abstand von 52—55 Hundertstelsekunden einander folgen. Die schrägen Striche deuten das Überleitungsintervall P-R, die senkrechten Striche der unteren Reihe die R-Zacken des Elektrokardiogramms an.

Die R-Zacken sind also in Gruppen zu dreien angeordnet, jeder vierte Vorhofsschlag wird nicht übergeleitet, es entsteht eine Pause in der Ventrikeltätigkeit. Verfolgt man die Überleitungszeiten, so erkennt man das jedesmal kürzeste P-R-Intervall von 17 Hundertstelsekunden am Anfang jeder Gruppe. Dieser Wert liegt hier an der oberen Grenze des Normalen. Nach Schrumpf (65) ist sogar schon ein P-R-Intervall von 15 Hundertstelsekunden Länge patho-

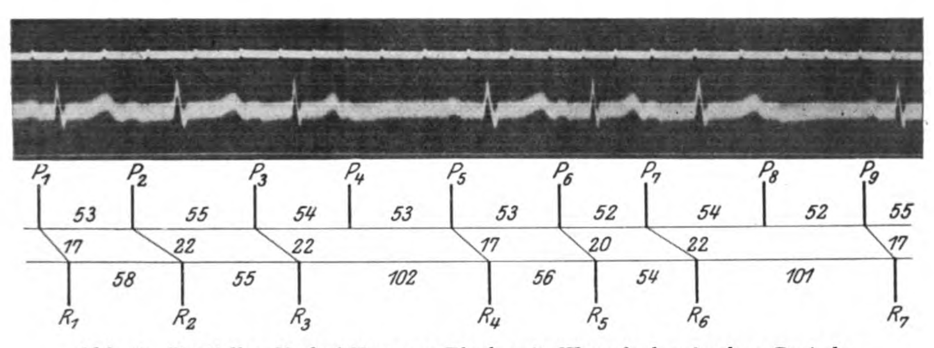


Abb. 8. Partieller Vorhof-Kammer-Block mit Wenckebachschen Perioden.

logisch. Nach den folgenden Vorhofsschlägen wächst die Dauer der Reizübertragung an, bis schließlich P_4 und P_8 nicht mehr übergeleitet werden können. Dadurch kommen die charakteristischen Pulsausfälle zustande. Die charakteristischen Merkmale dieser Form des partiellen Blocks sind also: zunehmende Verlängerung der atrioventrikulären Übertragungszeit P-R und die wiederkehrenden Systolenausfälle der Kammer.

II. Physiologische und experimentelle Daten.

Die Erklärung des partiellen Blockes fußt auf Versuchen, die als erster Gaskell ausführte. Gaskell (17) durchtrennte die Verbindung zwischen Vorhof und Kammer von Kaltblüterherzen derart, daß nur eine schmale Brücke stehen blieb, und beobachtete, daß dann nicht jede vom Venensinus dorthin gelangende Erregung passierte, sondern daß nur auf jede zweite oder vierte usw. Vorhofpulsation eine Kammerkontraktion kam. Bei weiterer Verschmälerung der Brücke nahmen die Ausfälle zu, bis die Kammer schließlich ganz stillstand. Diese Erscheinung wurde von Gaskell „partieller Block" benannt und auf die Verminderung der Brückenbreite bezogen: je schmäler die Bahn, desto stärker wird die Erregungsübertragung gehemmt.

Diese Art des partiellen Blockes, wo sich also die Kammer auf Bruchteile der Vorhofsaktion einstellt, kann auch aus anderen Ursachen zustande kommen. U. a. haben W. Trendelenburg (75) und Eckstein (3) die Koordinationsstörungen näher untersucht, die eintreten, wenn einem Herzteil ein künstlicher, immer schneller werdender Rhythmus aufgezwungen wird. Wird in dieser Art der Vorhof gereizt, so stellt sich die Kammer bei einer bestimmten Reizfrequenz auf Halbrhythmus usw. ein, während die Vorhöfe im Tempo der künstlichen Reizung weiterschlagen. Umgekehrt reizte Eckstein die Kammer und fand das gleiche Verhalten: Er kam zu einer Frequenz, bei der die direkt erregte Kammer im Reizrhythmus pulsierte, die Vorhöfe sich aber nur bei jeder zweiten Kammersystole zusammenzogen. Es ist ersichtlich, daß dieser Effekt in dem Verhalten der refraktären Phase begründet liegt, und zwar nach den Untersuchungen Ecksteins wahrscheinlich in der refraktären Phase der atrioventrikulären Verbindungsbahn, die sich nicht so schnell erholt, wie Vorhöfe einerseits und Kammer andererseits. Die Breite der Verbindungsbahn spielt jedenfalls hierbei keine Rolle.

Nach Eckstein (3a) muß es überhaupt als sehr unwahrscheinlich gelten, daß auch in den Versuchen, in denen eine Verschmälerung der Brücke vorgenommen wird, die Einengung der Bahn als solche einen partiellen Block zur Folge hat. Er verweist auf die wichtigen Erwägungen von v Kries.

v. Kries (46) betont, daß es sich bei der Leitung des Erregungsprozesses ja nicht um den Transport eines bestimmten Quantums irgendeiner Substanz handle; sondern die Zahl der Erregungen, die ein Element passieren lassen kann, ist nichts anderes als die Anzahl von Malen, in der sich ein bestimmter Vorgang pro Zeiteinheit in ihm wiederholen kann. Er wirft die Frage auf, ob man bei der Reizleitung von einer „unbeschränkten Auxomerie“ reden könne: Darunter versteht er, daß die Erregung von einem einzelnen kleinsten Element ausgehend, sich in unbegrenzter Weise auf größere und größere Faserzahlen ausbreiten kann. Andererseits spricht er von „örtlicher Summation“, wenn die Erregung eines Fasergebietes nur dann gelingt, sobald ihm der Anstoß nicht durch ein einzelnes, sondern durch eine nicht zu kleine Anzahl von Elementen zugeht, sobald also das Zusammenwirken einer größeren Anzahl von Fasern zum Fortschreiten der Reizleitung notwendig ist. Die Auffassung, daß die leitende Brücke eine gewisse Breite haben müsse, um ihre Leitungsfunktion erfüllen zu können, würde also mit einer solchen örtlichen Summation rechnen.

v. Kries stellte nun Versuche an Froschherzen an, an denen er sowohl an der Atrioventrikulargrenze als auch an der Kammer selbst teilweise Durchschneidungen oder Kompressionen vornahm, die eine Brücke stehen ließen. Er beobachtete gleichfalls mit der Schwere der Läsion zunehmende Systolenausfälle bis zum völligen Stillstand des von der blockierten Stelle distalwärts liegenden Stückes Resultate die zunächst in Gaskells Sinne für die Bedeutung der Brückenbreite zu sprechen schienen. Wichtiger war aber eine deutliche, oft recht beträchtliche Änderung des sichtbaren Kontraktionsablaufes dieses distalen Herzteiles: Verbreiterung der Kontraktionskurve. Diese trat auch dann auf, wenn der distale Herzteil selbst (nach Herstellung der blockierenden Schädigung) elektrisch gereizt wurde. wenn also der Reiz direkt angriff und gar nicht durch die Brücke geleitet wurde. Diese Tatsache spricht dafür, daß der Grund

des partiellen Blockes nicht in der Einengung der Leitungsbahn, sondern in der funktionellen Modifikation der noch vorhandenen leitenden Elemente, der geschädigten selbst und der ihnen benachbarten zu erblicken ist. Diese funktionelle Änderung entsteht durch mechanische Schädigung, die auch bei vorsichtiger Schnittführung nicht zu vermeiden ist. Damit wird es sehr wahrscheinlich, daß die Reizleitung, wie theoretisch zu erwarten, dem Gesetze der unbeschränkten Auxomerie unterliegt. Nach Eckstein würde diese „funktionelle Modifikation" in einer Änderung der Länge des refraktären Stadiums bestehen, das für die Erscheinungen des partiellen Blockes verantwortlich zu machen sein wird.

Nun wird aber neben dem Systolenausfall der Kammer zuweilen eine andere Erscheinung beobachtet die zu einem zweiten Typus des partiellen. Blockes führt: Die Kammer stellt sich nicht auf einen Bruchteil des Vorhofrhythmus ein, sondern die Länge des Intervalls zwischen Vorhof- und Kammeraktion nimmt zu, bis schließlich einmal eine Kammersystole ausfällt. Es ist dies dasjenige Bild des partiellen Blockes, das in Abb. 8 dargestellt ist, und das wir vorzugsweise in der Klinik zu sehen gewohnt sind. Engelmann (8) hat den Mechanismus mit einer Verzögerung in der Leitungsgeschwindigkeit erklärt, eine Erklärung, die sich dann physiologisch und klinisch hauptsächlich Geltung verschaffte.

Er erwähnt die Tatsache (9), daß die Reizübertragung vom Vorhof auf die Kammer nach jeder Systole eine Zeitlang erschwert und verlangsamt ist. Wenn die Dauer der Reizperiode kürzer ist, als es zur völligen Wiederherstellung des Leitungsvermögens nötig ist, so wächst die Dauer des Intervalls zwischen der Vorhof- und der Kammersystole mit der Zahl der Reize, bis schließlich einmal gar keine Leitung mehr erfolgt und eine Kammerpulsation ausbleibt. Wegen der längeren Ruhezeit erholt sich dann das Übertragungsvermögen, und die Isochronie zwischen Vorhof und Kammer kommt wieder zum Vorschein (zit. nach Tigerstedt, 74, Bd. II, S. 172).

Es ist zweckmäßig, hier gleich den physiologischen Vorgang zu besprechen, der sich normalerweise während des zeitlichen Vorhofkammerintervalls, also der P-R-Strecke des Elektrokardiogramms abspielt. Nach Engelmann (10) kommt das Intervall dadurch zustande, daß das Verbindungsbündel die Erregung langsamer als andere Muskelfasern leitet. In diesem Sinne herrscht vielfach die Auffassung, daß das P-R-Intervall ein eindeutiger Ausdruck des Leitungsvermögens sei. Nun hat aber Hering am ausgeschnittenen Hundeherzen nachgewiesen (24), daß es nicht die langen Bahnen des Leitungsbündels sind, die die Überleitung der Erregung hemmen, sondern daß die Verzögerung lediglich in dem Atrioventrikularknoten vor sich geht. Erlanger hat die Werte, die sich für die Latenzdauer bei dem Übergang von dem einen Gewebe in das andere ergeben, näher berechnet (11, S. 416). Für den Menschen hebt Wenckebach (86, S. 10) hervor, daß die Fortpflanzung des Reizes an engen Muskelbrücken langsam vor sich geht. H. Straub (68) dagegen betont ausdrücklich, wie wir noch sehen werden, daß entgegen irrtümlichen Anschauungen das Vorhofkammerintervall neben der Dauer der Überleitungszeit von einem mehr oder weniger langen Stadium der Latenz der Kammermuskulatur eingenommen wird.

Unter „Latenzzeit" versteht man die Zeit, die zwischen dem Eintreffen des Reizes und dem Beginn der Zusammenziehung des Herzabschnitts vergeht.

Auch die Latenzzeit ist ebenso wie die refraktäre Phase von der Intensität der Reize abhängig: sie dauert für schwache Reize länger. Andererseits verlängert sie sich auch bei geringer Reizbarkeit, d. h. wenn der Herzmuskel sich von der vorhergehenden Kontraktion noch nicht genügend erholt hat.

III. Die Erklärung des partiellen Blocks.

a) Erklärung von Wenckebach.

Im Anschluß an die Versuche von Gaskell und Engelmann hat Wenckebach für das Zustandekommen des partiellen Blocks mit Verlängerung des P-R-Intervalls beim Menschen eine Erklärung gegeben, die lange Zeit hindurch unwidersprochen blieb. Er sagt (86 S. 87): „Ist die Reizleitung herabgesetzt, so entwickelt sie sich in der Diastole nicht so schnell wieder und nicht zu dem Optimum des normalen Zustandes. Reiz und Kontraktion durchlaufen dadurch das Herz langsamer, und diese Verlangsamung macht sich erfahrungsgemäß zuerst im Verbindungsbündel zwischen Vorhof und Kammer bemerkbar. Wir finden somit als erstes Zeichen gestörter Leitung eine Verlängerung des Intervalls zwischen Vorhof- und Kammersystole. Dabei wird nun, im Gegensatz zu den normalen Verhältnissen, die Dauer der Diastole ein für die Reizleitung sehr wichtiger Faktor; nach einer längeren Diastole (bei geringerer Herzfrequenz) wird die Leitung eine bessere, das Intervall A_s—V_s kürzer sein, bei kürzerer Diastole die Leitung eine langsamere, das Intervall A_s—V_s dafür länger sein. . . . Eine neue Erscheinung tritt dann ein, wenn die Leitung noch stärker gestört wird: nach einigen Systolen ist sie gänzlich erschöpft, der Reiz wird nicht (vielleicht auch nicht in genügender Intensität) weitergeleitet, und es bleibt eine Systole, meistens nur eine Kammerkontraktion aus. . . . Durch den Ausfall einer Ventrikelsystole hat nun dieser Teil des Herzens mit seinen leitenden Apparaten während einer längeren Zeit Ruhe, das Leitungsvermögen findet dadurch entsprechende Zeit zur Wiederherstellung, und bei der nächsten Systole wird der Reiz wieder ordentlich geleitet. . . . Dann wiederholt sich das soeben beschriebene Spiel, und es entsteht eine Gruppenbildung, oder, anders gesagt, ein regelmäßiger Kammerausfall."

Zur Deutung unserer Abb. 8 würde das heißen: Die Intervalle P_2-R_2 und P_3-R_3 sind deswegen verlängert, weil der Reiz das Hissche Bündel langsamer durchläuft als bei P_1-R_1. Die von P_4 ausgehende Erregung kann wegen gänzlicher Ermüdung der Leitung nicht übertragen werden. Von P_5 ab entsteht in gleicher Weise die nächste Gruppe.

Die typische Erscheinung im Elektrokardiogramm ist dabei also die allmähliche Verlängerung des P-R-Intervalls bis zum Systolenausfall. Eine weitere Besonderheit, die den partiellen Block wegen Leitungsermüdung kennzeichnet und auf die Wenckebach ebenfalls hinweist, ist die Länge der durch Systolenausfall entstehenden Pause. Diese Pulsintermission ist nämlich kürzer als die doppelte Vorhofperiode: weil P_3-R_3 22, P_5-R_4 aber nur 17 beträgt, ist die Strecke R_3-R_4 kürzer als P_3-P_5. Und ferner: die erste Pulsperiode nach der Pause ist nicht unbeträchtlich verlängert. Das kommt so zustande, daß die erste Systole nach der Pause (R_1) die Leitung sofort so stark herabsetzt, daß schon bei der zweiten Systole das Intervall P_2-R_2 bedeutend verlängert erscheint. Die nächste Systole setzt dieser Verlängerung wenig mehr — in unserem Falle nichts mehr —

hinzu. Infolgedessen ist die Pulsperiode R_1-R_2 und später R_4-R_5 gegenüber den anderen verlängert.

Man hat sich daran gewöhnt, diese Charakteristica, besonders aber das Anwachsen von P-R, als Kennzeichen des partiellen Blocks infolge Verzögerung und Erschöpfung der Reizleitung anzusehen.

Analog der Leitungsstörung zwischen Vorhof und Kammer entsteht eine solche zwischen Sinus und Vorhof. Wenckebach hat sie (85) 1906 erstmalig beschrieben. Auch hierbei kommt es zu charakteristischen Systolenausfällen, die aber dann natürlich Vorhöfe und Ventrikel betreffen. Die Erklärung wurde hier analog den Verhältnissen bei Vorhof-Kammer-Block durch eine Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit zwischen Sinus und Vorhof gegeben.

Demgegenüber steht eine andere Form des partiellen Blocks, deren Kenntnis wir gleichfalls Wenckebach verdanken (84). Es ist der Block infolge Störung der Reizbarkeit. Man sieht auch dabei im Elektrokardiogramm Vorhofszacken, auf die bisweilen keine Kammerkomplexe folgen. Aber zum Unterschied von dem soeben beschriebenen Bilde sind hier die P-R-Intervalle einander gleich. Ohne vorausgehende Verzögerung der Leitung fällt der eine oder andere Kammerschlag aus. Deswegen beträgt auch die Pulsintermission genau die Summe zweier Normalperioden. Diese Form kommt dem experimentell bekannten Typ am nächsten, den wir auf S. 535 f. beschrieben haben. Die Erklärung kann nach Wenckebach nur die sein, daß die Reizbarkeit der Kammer in der Pause zwischen den einzelnen Systolen sich nicht genügend erholte und dadurch der vom Vorhof kommende Reiz nach einer gewissen Zahl von Systolen unwirksam blieb; nach der Pause ist die Reizbarkeit dann wieder genügend hergestellt, um einige Systolen möglich zu machen. Diese Form des partiellen Blocks ist aber sehr selten. In neuerer Zeit hat Herzog zwei hierhergehörige Fälle beschrieben (29), bei denen auch eine Störung der Reizbarkeit des Vorhofs und des Sinus angenommen werden mußte.

Im Gegensatz dazu sind über die zuerst beschriebene Form, über den partiellen Block durch Leitungsverzögerung, zahlreiche Beobachtungen mitgeteilt. Alle Autoren eigneten sich die Erklärung durch Ermüdung der Leitungsfunktion an, die Wenckebach diesem Mechanismus gab.

b) Erklärung von H. Straub.

1917 veröffentlichte dann H. Straub gemeinsam mit Kleemann (68) einen Fall, den sie zum Ausgangspunkt kritischer Erwägungen nahmen, welche dann zu einer anderen, mit der bisherigen nicht übereinstimmenden Auffassung des partiellen Blocks führten.

Das Elektrokardiogramm dieses Patienten zeigte, daß drei Vorhofssystolen auf zwei Kammersystolen kommen: ein Vorhofsschlag wird übergeleitet, der nächste nicht; in die dadurch entstehende Pause fällt ein automatischer Kammerschlag ein, in dessen refraktärer Phase das dritte P entsteht. Dann beginnt die Gruppe aufs neue. Die vom Vorhof erregten Systolen sind gegenüber den automatischen etwas vorzeitig. Der Vagusdruckversuch hemmte nun zunächst die Vorhöfe gänzlich und ließ die Kammern automatisch weiterschlagen. Während des Drucks traten dann wieder Vorhofssystolen auf, die nicht übergeleitet wurden. Das konnten Straub und Kleemann aber nicht auf dromotrope

Vaguswirkung beziehen, denn gleich darauf, noch auf der Höhe der Vaguswirkung, werden weitere Vorhofsschläge übergeleitet, der zweite davon mit der kürzesten beobachteten Überleitungszeit, trotzdem soeben ein Reiz das Bündel mit einem längeren P-R-Intervall passiert hat, und trotzdem die Vaguswirkung noch andauert: es wirken also gleichzeitig zwei Faktoren ein, die nach der hergebrachten Anschauung das Leitungsvermögen und damit die Leitungszeit herabsetzen sollten, und trotzdem ist P-R besonders kurz. Die weitere Analyse zeigte, daß die wirksam werdenden Vorhofsreize später in die Diastole der vorhergehenden Kammerkontraktion fielen als die unwirksamen. Es ergab sich also, daß nur die Reize derjenigen Vorhofssystolen weitergeleitet werden, die spät in die vorangehende Kammerdiastole fallen, d. h.: „die Wirksamkeit des Reizes hängt von der Dauer der refraktären Phase der Kammermuskulatur ab, nicht von der wechselnden Leitfähigkeit des Bündels".

Der partielle Block erklärt sich nach Straub und Kleemann folgendermaßen: die Erkrankung des Bündels führt eine Abschwächung der dem Ventrikel zukommenden Reize herbei, aber alle Reize werden gleich stark abgeschwächt und gleich schnell geleitet. Die Latenzzeit ist nun aber für schwache Reize länger, die Kammer antwortet deshalb erst verspätet auf den schwachen Vorhofreiz. Da die nächste Vorhofssystolen infolgedessen immer frühzeitiger nach der vorhergehenden Kammerkontraktion eintreffen, fällt eine derselben bald in die refraktäre Phase der Kammer, die ja auch für schwache Reize länger dauert, und wird somit nicht mehr wirksam. So erklären sich die Systolenausfälle, und nicht durch die Ermüdbarkeit der Bündelfunktion. Und ebenso kommt eine Verlängerung des P-R-Intervalls nicht durch langsamere Leitung zustande, sondern sie ist bedingt durch verlängerte Latenz der Kammer, die also bestimmt wird durch Reizstärke und Reizbarkeit (s. oben S. 537 f.).

Eine starke Stütze für diese Auffassung erblickt Straub in den Verhältnissen bei partiellem sinuaurikulärem Block (69, 71). Dieser wurde bisher analog der Deutung des partiellen Vorhofkammerblocks ebenfalls mit Leitungs verzögerung erklärt (s. oben S. 539). Infolgedessen hat man sogar eine Art Leitungsbündel zwischen Sinus und Vorhof vermutet, um diese Deutung besser verstehen zu können. Ein anatomisches Substrat der Erregungsleitung vom Sinus zu den Vorhöfen ist aber bisher noch nicht nachgewiesen. Die Erklärung Straubs würde dieser anatomischen Verbindung auch nicht bedürfen. Die Annahme eines Mißverhältnisses zwischen Reizstärke und Reizbarkeit wird den Tatsachen ohne Hilfshypothesen gerecht und erscheint in der Tat zwangloser.

Auch für seine Deutung der einfachen P-R-Verlängerung führt Straub einen Beweis an, und zwar in den Verhältnissen bei interpolierten Kammerextrasystolen (70). Dabei ist nämlich von anderen Untersuchern und auch von ihm häufig eine Verlängerung des der Extrasystole folgenden P-R beobachtet. Eine Leitungsverzögerung im Bündel kann nicht in Frage kommen, denn es ist von den Kammerextrasystolen gar nicht getroffen, der der Extrasystole folgende Vorhofsreiz geht also durch ein ausgeruhtes Bündel, und es kommt

trotzdem zu einer verspäteten Reizübertragung. Das kann nur durch eine verlängerte Latenzzeit der Kammern erklärt werden, die sich von der Extrasystole her noch nicht völlig erholt haben, eine Auffassung, die vorher nur Pan (54) geäußert hatte.

Es kann hier gleich noch eine Arbeit von Straubel (72, I) erwähnt werden, die unter der Leitung von Straub entstanden ist. In ihr werden vier Fälle von partiellem Sinus-Vorhof-Block beschrieben, und es wird eingehend nachgewiesen, daß ihnen nur Straubs Deutung zugrunde gelegt werden kann. Einer dieser Fälle zeigt noch als Besonderheit einige atypische Kammerkomplexe, und zwar tritt je einer immer unmittelbar vor einem Systolenausfall auf, nicht als Extrasystole, sondern mit normaler vorhergehender Vorhofszacke. Es handelt sich um eine „Aberration des Leitungsreizes", die Straubel, ähnlich wie schon Straub (69), auf eine zu geringe Reizstärke zurückführt. Der Sinusreiz bleibt dabei auf Vorhof und Kammer wirksam, der Ablauf in der Kammer ist aber gestört, „was offenbar eine geringere Störung ist, als wenn der Reiz gänzlich unwirksam bliebe". Der nächste Sinusreiz wird dann nicht mehr beantwortet. Häufig hat an der Stelle der atypischen Kammerkomplexe auch das P-R-Intervall einen sehr geringen Wert. Straubel denkt daran, daß dann auch der Reiz aus irgendeinem Grunde besonders stark ist. An einer anderen Stelle ist das Sinus-Vorhof-Intervall verkürzt; die Erklärung wird ebenfalls in vermehrter Reizstärke gesucht.

Straub führt nun nicht nur klinische Beobachtungen für die Richtigkeit seiner Ansicht an, sondern er setzt sich auch mit den experimentellen Tatsachen auseinander. Zunächst weist er darauf hin, daß speziell Periodenbildung mit Systolenausfall auch bei direkten Reizen beobachtet wird, also eine Störung der Leitfähigkeit nicht voraussetzt.

In Versuchen von Bowditch (1) wurde die Herzspitze direkt mit sehr schwachen rhythmischen Reizen erregt; dann vermochte sie zunächst nur einen Teil der Reize mit Kontraktionen zu beantworten. Wurde nun bei gleichbleibender Reizfrequenz die Reizstärke allmählich erhöht, so lösten die Reize in immer größerer Zahl Kontraktionen aus, bis schließlich bei genügender Reizstärke alle Reize mit Kontraktionen beantwortet wurden. Am leichtesten entsteht Periodenbildung bei langer Dauer der refraktären Phase und schwachen Reizen [W. Trendelenburg (75)]. Es ist also zum Zustandekommen von Systolenausfällen ein Leitungssystem nicht nötig.

Ferner macht sich Straub (70) die Auffassung von Gaskell zu eigen, indem er die Bedeutung der Brückenbreite bespricht (s. o. S. 535f.). Jedoch gibt er diesen Grundversuchen eine andere Deutung. Läge die Ursache des Blockes, wie bisher angenommen, in einer langsameren Leitung des Reizes durch die Brücke, so müßte der Grad der Verlangsamung von der Länge der Brücke abhängen. Da es sich aber um eine Einengung der Brückenbreite handelt, so kann nur eine Abschwächung des Reizes in Frage kommen. Die Ergebnisse der Versuche sprechen nach Straubs Anschauung somit einwandfrei zugunsten seiner Erklärung; allerdings fehle das „Experimentum crucis" mit der langen und breiten Brücke.

Nun macht Wenckebach (87) gegen den Fall, von dem Straub und Kleemann ausgingen, den Einwand, daß die automatischen Kammerkontraktionen auch das Bündel rückläufig miterregt haben müßten. Wenn alle kurz nach

einer solchen Systole einfallenden Vorhofsschläge also nicht übergeleitet worden sind, so liegt das nicht an der refraktären Phase der Kammermuskulatur, sondern daran, daß das Bündel dabei jedesmal seine Leitfähigkeit durch Inanspruchnahme mit einbüßte. Es sei somit ein typischer Fall von Leitungsverzögerung. Demgegenüber macht aber Straub (70) geltend, daß es bisher noch nicht einwandfrei gelungen sei, einen Reiz rückläufig vom Ventrikel durch das Bündel bis zum Vorhof zu tragen [s. dagegen Gussenbauer (19)]. Außerdem seien seine Bedenken, die sich gegen die Deutung der grundlegenden Versuche von Gaskell und Engelmann richten, unabhängig von der Beobachtung dieses Einzelfalles. von dem er ausging.

IV. Anschauungen über die Bedeutung der bathmotropen Funktion des Herzens.

a) Für den partiellen Block.

Der Anregung Straubs, auf Grund der von ihm mitgeteilten Gesichtspunkte in eine erneute Prüfung der Theorie der Reizleitung und ihrer Störungen einzutreten, ist eine Reihe von Autoren gefolgt. Sehen wir zu, was sich bei der Kritik der Straubschen Auffassung für deren Berechtigung ergeben wird. Da H. Straub ein Mißverhältnis zwischen Reizstärke und Reizbarkeit annimmt, also eine Abweichung in der bathmotropen Funktion [1]) des Herzens, so wird diese besonders zu erwähnen sein.

In erster Linie ist eine Arbeit von Rehfisch (55) zu nennen, der versucht, die Verhältnisse klarzulegen, um die es sich bei der Störung der Reizübertragung vom Vorhof zur Kammer handeln kann. Wenn die Ursache für die Herabsetzung der Reizübertragung in einer Alteration des Hisschen Bündels zu suchen ist, so kann es sich dabei sowohl um Leitungsverzögerung als auch um eine Abschwächung des geleiteten Reizes handeln, aber beide Vorgänge kommen auf verschiedene Art zustande.

Ist nämlich der ganze Querschnitt des supraventrikulären Reizleitungssystems erfaßt, so wird sein Leitvermögen, d. h. die Geschwindigkeit, in erheblichem Maße beeinträchtigt, und stärkere Grade von Leitungsstörungen mit verlängertem P-R-Intervall und zeitweiligem Ventrikelsystolenausfall werden die Folge sein. Bei weiterer Schädigung und vollständiger Zerstörung des Bündels wird dann vollkommene Dissoziation auftreten. Wenn aber — im Beginn des pathologischen Geschehens — nicht der ganze Querschnitt, sondern nur ein Teil der Verbindungsfasern getroffen ist, dann wird die Anzahl der den Reiz vermittelnden Fasern verringert, also die Intensität des Reizes herabgesetzt, unter der Begriffsbestimmung, daß unter Intensität die Leistung der Summe der leitenden Fasern, also ihres Querschnitts, als Maßstab aufgefaßt wird. Aber die gesunden Fasern leiten dann mit normaler Schnelligkeit. Die

[1]) Unter „bathmotroper Eigenschaft" verstand Engelmann lediglich die Reizbarkeit (Anspruchsfähigkeit) des Herzens. Zu ihrer Ermittlung haben wir im Experiment eine beliebig variable bekannte Größe, die Stärke eines künstlichen Reizes. In der Klinik läßt sich über die Intensität eines Reizes nichts aussagen; man muß sie nach ihrem Erfolge auf die Herzmuskulatur beurteilen — der eben wieder durch die Reizbarkeit bestimmt wird. So ergibt sich als bathmotrope Eigenschaft das Verhältnis von Reizstärke zu Reizbarkeit (s. a. F. Schellong, 64, S. 321).

Reizstärke kann dann soweit herabgesetzt werden, daß auch dadurch die Übertragungszeit verlängert und eine Kammersystole zeitweilig nicht ausgelöst wird.

Die Breite der Bahn wäre also nach der Auffassung von Rehfisch von Einwirkung auf die Reizstärke, was der durch Straub gegebenen Deutung der Versuche Gaskells und Engelmanns entspricht. Sind die noch leitenden Fasern dieser Bahn intakt, so leiten sie ohne Verzögerung. Wenn sie aber beim Menschen durch einen Krankheitsprozeß verändert sind, so würden sie nach Rehfisch nicht normal schnell leiten. Hinzu kommt noch die Anspruchsfähigkeit des Herzens, die dabei gleichfalls herabgesetzt sein kann. Rehfisch weist dann noch besonders darauf hin, daß hierdurch die Leitfähigkeit der eigentlichen Herzmuskelzellen gestört sein kann, deren Tätigkeit in dieser Hinsicht man über den „großen Verkehrsstraßen" von Vorhof zu Kammer nicht vergessen dürfe. Die Beeinträchtigung der Leitfähigkeit des ganzen Herzens wäre danach also eine Folgeerscheinung der verminderten Anspruchsfähigkeit und von ihr kaum zu trennen.

Daß tatsächlich mit einem Mißverhältnis von Reizstärke und Reizbarkeit nicht alle Intervallverlängerungen erklärt werden können, scheint aus einer Beobachtung von Edens (6) hervorzugehen. Edens verzeichnete in einem Falle lange Elektrokardiogrammreihen, auf denen die positive Vorhofszacke stets zwischen R und T fiel oder auf T aufgepfropft war, bisweilen sogar noch unmittelbar vor R erschien. Man mßute aus den ganzen Verhältnissen annehmen, daß diese Vorhofskontraktion, die also bestimmt in die refraktäre Phase der Kammersystole fiel, stets den nächsten Kammerschlag hervorrief, daß also eine atrioventrikuläre Automatie nicht vorlag. Auch die Deutung als Interferenz von Sinusrhythmus und Atrioventrikularrhythmus, die Mobitz (52) diesem Falle gibt, erscheint gezwungen. Denn dabei bleiben die hin und wieder auftretenden Kammersystolenausfälle ohne Erklärung. Vielmehr muß man wohl mit Edens eine Überleitung mit dem sehr langen Intervall von 0,82 Sekunden annehmen. Edens weist nun mit Recht darauf hin, daß eine Überleitung nur dann verständlich ist, wenn die Leitung des Reizes so verlangsamt ist, daß der Vorhofsreiz erst nach Ablauf der refraktären Phase der Kammer in diese eintritt.

Sehr eigenartige Überleitungsverhältnisse haben Maron und Winterberg (50) in einem Fall gefunden. Sie sahen eine von Schlag zu Schlag zunehmende Verlängerung des P-R-Intervalls, das dann aber plötzlich in umgekehrter Richtung sich veränderte und wieder kleiner wurde. Teilweise traten auf der Höhe der Verlängerung Systolenausfälle auf. Das ließ sich mit der Theorie der Ermüdung der Bündelfunktion nicht vereinigen. Es konnte nicht möglich sein, daß in dem schließlich erreichten längeren Vorhof-Kammer-Intervall das Bündelsystem die nötige Erholungszeit gefunden hatte. Denn man konnte nicht einerseits annehmen, daß die zunehmende Ermüdung die Intervallverlängerung, und andererseits, daß diese die Intervallverkürzung erzeugt. Ferner konnte ebensowenig eine Funktion des muskulären Bündels dafür verantwortlich gemacht werden, sondern es mußten extrakardiale Vorgänge mitspielen. Maron und Winterberg halten es für nicht zweifelhaft, daß Nerveneinflüsse mitspielen. Unter normalen Verhältnissen machen sich diese nur am Sinusknoten bemerkbar, denn die Ursprungsreize sind Schwellenreize: sie werden in dem

Moment wirksam, in welchem sie bis zum Schwellenwert angewachsen sind; dieser unterliegt aber durch das Eingreifen der Herznerven beständigen Schwankungen. Das Leitungssystem ist aber normalerweise auf eine viel größere Belastung eingestellt. Nur wenn das Leitungssystem geschädigt ist, gerät es durch Nerveneinfluß unter Bedingungen, die denen am Sinusknoten entsprechen, und die Maron und Winterberg infolgedessen als „Schwellenbedingungen" bezeichnen. In diesem Zustande machen sich auch sonst wirkungslose nervöse Einflüsse bemerkbar: das P-R-Intervall zeigt Schwankungen. Wir sehen, daß hier bathmotrope Abweichungen zur Erklärung der schwankenden Reizübertragung herangezogen werden müssen.

In einem anderen Falle, den Winterberg (88) eingehend beschreibt, kann für Systolenausfälle gleichfalls eine Leitungsverzögerung nicht in Frage kommen. Auch er kommt — so wie nach ihm Rehfisch — auf Grund seiner Analysen zu der Ansicht, daß in dem erkrankten System der Reiz nicht nur langsam fortschreitet, sondern auch an Intensität einbüßt. Die Straub-Kleemannsche Theorie der alleinigen Abschwächung des Leitungsreizes lehnt Winterberg aber ab. „Die Vorgänge bei der Reizübertragung sind eben verwickelter, als man es sich bisher vorgestellt hat."

Kürzlich hat Mobitz (53a) die Frage des partiellen Blockes wieder angeschnitten. Er kommt zu dem Ergebnis, daß Straub recht hat mit der Annahme einer variablen Latenz; es handelt sich aber in seinem Falle nicht um eine variable Latenz der Kammermuskulatur, sondern des Bündels, womit die Annahme Wenckebachs gestützt wird, daß das Bündel für die Verzögerung maßgebend ist. An anderer Stelle (53b; es handelt sich hier offenbar um denselben Fall) bezeichnet er die Anspruchsfähigkeit des Überleitungssystems, gemessen an der Dauer der Latenz, mit „Reaktionsbereitschaft". Es ergibt sich also eine Theorie, die im Grunde die beiden sich gegenüberstehenden Anschauungen zu einem Ausgleich miteinander bringt.

Prüfen wir auf Grund der mitgeteilten Tatsachen das Für und Wider der Straubschen Theorie: Die Straubschen Arbeiten haben es wahrscheinlich gemacht, daß die dem partiellen Block eigentümlichen Vorgänge der Intervallverlängerung und der Periodenbildung nicht einfach mit einer Leitungsverzögerung genügend erklärt werden können, wie es sich durch die allgemeine Auffassung der Lehre Wenckebachs eingebürgert hatte. Allerdings — und das muß noch gesagt werden — durch eine etwas einseitige Auffassung. Denn Wenckebach hatte die Bedeutung einer Reizabschwächung selbst in Betracht gezogen, sowohl für die Physiologie (86, S. 15) als auch für die Pathologie (86, S. 78) der Reizleitung (s. oben S. 538). Er weist darauf hin, daß es in der physikalischen Welt genug Beispiele von Vorgängen gäbe, welche bei der Fortpflanzung zugleich an Intensität verlieren; er zieht den Vergleich zwischen der Reizleitung und der Wärmeleitung.

Genügt nun die Theorie Straubs von der relativ heraufgesetzten Latenz der Kammer?

Von den klinischen Beobachtungen, die Straub zur Stützung seiner Anschauung anführt, ist die Tatsache einer P-R-Verlängerung bei interpolierten Kammerextrasystolen unbestreitbar. Nur spricht sie nicht unbedingt gegen Wenckebachs Theorie. Denn eine Sicherheit, daß durch Kammerextrasystolen das Bündel oder ein Teil von ihm nicht doch miterregt werden könnte, ist uns

durch keine Beobachtung gegeben. Nehmen wir ferner die Erklärung des partiellen Sinusvorhofblockes durch ein Mißverhältnis Reizstärke zu Reizbarkeit als wahrscheinlich an, so würde diese Erklärung keinen schlüssigen Beweis dafür liefern, daß beim Vorhofkammerblock die Verhältnisse ebenso liegen müssen. Es scheinen mir überhaupt — abgesehen vielleicht von einzelnen Fällen, wie etwa dem von Edens (6) — keine klinisch allgemein anerkannten Tatsachen bei dem Leitungsvorgang zwischen Vorhof und Kammer bekannt zu sein, die sich nicht ebenso in dem einen wie in dem anderen Sinne deuten ließen.

Nun die auf experimentellen Versuchen basierenden Gründe. Die bekannte Tatsache, daß Periodenbildung abhängig sein kann von der Stärke der direkt applizierten Reize (Bowditsch), läßt eine Übertragung auf die Verhältnisse beim partiellen Blocke keineswegs zu: denn hier muß man mit dem Vorhandensein eines Leitungssystems unbedingt rechnen.

Besonderes Gewicht legt Straub auf seine Deutung der Versuche von Gaskell (s. o. S. 535). Rehfisch stimmt dieser Deutung insofern zu, als er sich die Intensität des Reizes abhängig von der Querschnittsgröße der Brücke denkt. Nun widerspricht aber diese Deutung unbedingt dem Gesetze der unbeschränkten Auxomerie der Leitung, wie es v. Kries entwickelt hat. Der direkte Beweis dafür, daß eine Muskelbrücke unter 0,7 mm Breite die Erregung am Froschherzen noch zu leiten vermöge, ist v. Kries zwar nicht gelungen und wird wahrscheinlich auch schwer zu erbringen sein, aber die Tatsachen, durch die er auf einem Umwege zu seiner Auffassung von der Gültigkeit der unbeschränkten Auxomerie kommt, sind zunächst überzeugend — ganz abgesehen davon, daß theoretische Überlegungen uns die Leitungsfähigkeit des kleinsten Muskelelementes erwarten lassen müssen. Mir scheint es, daß man nach den Untersuchungen von v. Kries der Breite der Brücke keine Bedeutung mehr wird zusprechen können, womit die diesbezüglichen Schlußfolgerungen von Straub fortfallen würden.

Die Anschauung von Rehfisch wäre so zu modifizieren: Ist durch einen pathologischen Prozeß ein Teil des Bündelquerschnittes ergriffen, sind die noch leitenden Fasern aber funktionell intakt, so gilt das Gesetz der unbeschränkten Auxomerie: Sie leiten normal schnell und normal stark, ein Block tritt nicht in Erscheinung. In vielen Fällen wird aber der anatomische Prozeß auch auf die benachbarten Abschnitte des Reizleitungssystemes eine Störung (etwa durch Kompression) ausüben: Dann kann ein Block entstehen; die Frage aber, ob durch Reizabschwächung oder durch Reizverlangsamung, wird auch hier wieder nicht gelöst.

Sind die Ausführungen Straubs für seine Deutung des partiellen Blockes nicht unbedingt beweisend, so kommt ihnen nichtsdestoweniger in anderer Beziehung eine hohe Bedeutung zu, wie wir jetzt zunächst sehen wollen.

b) Anschauungen über die Bedeutung der bathmotropen Funktion innerhalb der übrigen Funktionen des Herzmuskels.

Wir können nämlich bemerken, daß in neuerer Zeit die Beziehungen der „Qualitäten" des Herzens zueinander Gegenstand des Interesses geworden sind. Straub hatte durch seine Anregungen die Theorie der Leitungsstörung angeschnitten und die „gewissermaßen in Stagnation geratene Lehre von der Arhythmie aufs neue belebt" (Rehfisch). Bei den weiteren Erörterungen

die sich in der Literatur daran anschlossen, hat sich der Schwerpunkt verschoben. Nicht mehr ein partieller Block oder ein verlängertes P-R-Intervall stand im Vordergrund, sondern es wurden umgekehrt Erwägungen darüber angestellt, welche Bedeutung dem bisher noch zu wenig beachteten Verhältnis Reizstärke zu Reizbarkeit nicht nur in der Pathologie, sondern auch in der Physiologie der Reizausbreitung des Herzens zuzumessen ist. Es trat ganz deutlich die Neigung hervor, bathmotrope Einflüsse bei der klinischen Beurteilung in den Vordergrund zu stellen und auch die Einwirkung von Herznerven in diesem Sinne einheitlicher zu erklären.

Von den Physiologen ist diese letztere Frage schon früher erörtert worden. Die ursprüngliche Auffassung der Herznervenwirkung von Hofmeister (34) und Engelmann (10) war keine einheitliche, sondern die, daß die verschiedenen Hemmungswirkungen des Vagus von verschiedenen Nervengattungen abhängig sind. Wenigstens zweierlei verschiedene hemmende Nerven will auch Tigerstedt (74 II, S. 360) annehmen. Dagegen ist F. B. Hofmann (33) anderer Auffassung. Hofmann betont, daß die verschiedenen Wirkungen der Hemmungsnerven nur Äußerungen ein und desselben Grundvorgangs sind und teils von dem Orte, an dem sie im Herzen endigen, teils von dem Zustande des Herzens abhängen. Die im Sinus angreifenden Nervenfasern wirken chronotrop. Auf die Bündelfasern wirkt Vagusreizung nicht nur dromotrop, sondern auch durch Herabsetzung der Reizbarkeit der Ventrikelmusmuskulatur [F. B. Hofmann (32)]. Hering (22) hatte schon 1901 darauf hingewiesen, daß den Ausdrücken Reizbarkeit, Kontraktilität und Leitungsvermögen prinzipiell ein und dieselbe Eigenschaft der Muskelfasern zugrunde liegt. Er faßt sie unter dem Begriff der „Reaktionsfähigkeit" zusammen. Lewis, einer unserer hervorragendsten Förderer auf dem Gebiete der Herzphysiologie und -pathologie, faßt die vier Grundeigenschaften des Herzmuskels als nicht unabhängig voneinander auf; was als herabgesetzte Leitfähigkeit erscheine, sei nichts anderes als herabgesetzte Erregbarkeit (49).

Von klinischen Untersuchern nimmt Kleemann (45) ebenfalls auch eine bathmotrope Vaguswirkung zur Erklärung der gehemmten Reizübertragung an. Desgleichen denkt Rehfisch daran, und auch die Systolenausfälle bei Vagusreizung durch Digitalis, die Edens (4) beobachtete, gehören hierher. Bei der Beurteilung der mannigfaltigen elektrokardiographischen Bilder, die das absterbende menschliche Herz liefert, kam ich zu der Ansicht, daß der bathmotropen Funktion eine beherrschende Stellung gegenüber den anderen Herzqualitäten eingeräumt werden müsse. Eine Veränderung des Verhältnisses Reizstärke zu Reizbarkeit kann je nach der Stelle des Herzens, an der sie auftritt, als chronotrope, dromotrope oder inotrope Störung in Erscheinung treten [Schellong (64)].

Ganz neue Gesichtspunkte für die Physiologie der Reizübertragung vom Vorhof auf die Kammer stellt ebenfalls auf Grund klinischer Beobachtungen v. Hoeßlin (31) auf. Er will sich die Reizübertragung so vorstellen, daß der führende Teil des Ventrikels, also der Tawarasche Knoten, vom Vorhof bei jeder Kontraktion in irgendeiner Weise angeregt wird, daß das in ihm während der Herzpause gebildete und angesammelte Material plötzlich zur Explosion gebracht wird und so die Kammerkontraktion veranlaßt. Als eine Stütze für seine Ansicht betrachtet v. Hoeßlin den Umstand, daß keine spezifische

Verbindung zwischen dem spezifischen System am Venensinus, von dem die Erregung für die Vorhöfe ausgeht, und dem Atrioventrikularknoten samt seinen Ausläufern besteht. Der Reizschwelle wird bei dieser Auffassung also wieder eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Für den Tawaraknoten werden Verhältnisse wie die am Sinusknoten erwogen.

Die nahen Beziehungen der einzelnen Herzqualitäten zueinander haben sich also vielen Untersuchern aufgedrängt.

Kehren wir jetzt noch einmal zu dem partiellen Block zurück, so müssen wir auch hier erkennen, daß eine Trennung von Reizleitung und Anspruchsfähigkeit um so schwieriger geworden ist, je mehr neue Beobachtungen mitgeteilt worden sind. Wenn nicht alles trügt, sind wir auch hier seit Straubs Anregung auf dem Wege, gewisse untrennbare Beziehungen zwischen den einzelnen Qualitäten des Herzmuskels herzustellen. Der „Streit", ob verzögerte Reizleitung oder Mißverhältnis von Reizstärke und Anspruchsfähigkeit, wird sich dann etwa so erledigen, daß man etwa mit Hering von einem Darniederliegen der „Reaktionsfähigkeit" eines Herzabschnittes spricht, diesen Begriff aber klarstellt. Die Reaktionsfähigkeit könnte beim partiellen Block entweder im Hisschen Bündel oder in der Kammer vermindert sein, je nach dem Sitze der anatomischen oder funktionellen Schädigung. Nimmt man mit Hering die physiologische Reizverzögerung im Atrioventrikularknoten an und denkt man sich den Mechanismus der Reizübertragung wie v. Hoeßlin, so käme auch der Atrioventrikularknoten als Ort der verminderten Reaktionsfähigkeit in Betracht.

Mobitz hat mit „Reaktionsbereitschaft" offenbar nur die Anspruchsfähigkeit gemeint. Es kommt nun aber darauf an, die Abhängigkeit der Reizleitung von der Anspruchsfähigkeit weiter zu klären und ihre nahen Beziehungen klarzustellen. Erst auf diesem Umwege, scheint es mir, wird man dann die Vorgänge beim partiellen Block klar erkennen können, dessen verschiedenartige Deutung uns zwar noch nicht befriedigt, uns aber unzweifelhaft wichtige Hinweise und Aufschlüsse gebracht hat, die für die Physiologie des Herzens von großer Bedeutung sind.

Nachtrag. (1. 5. 1924.) Die vorstehende Arbeit wurde im September 1923 abgeschlossen; die Drucklegung hat sich verzögert, so daß inzwischen neue Arbeiten vorliegen, auf die ich noch hinweisen möchte. De Boer (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 191. 1923) nimmt gegen die Lehre von der Parasystolie Stellung. Weitere Interferenzen werden von Scharf und Weiser (Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 7, S. 177. 1923) analysiert. Einen kasuistischen Beitrag zum partiellen Sinus-Vorhofblock liefert Roscher (Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 1336). Roth (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 98, S. 146. 1924) hat klinische Untersuchungen über partielle Überleitungsstörungen veröffentlicht. Über das Vorhof-Kammer-Intervall erscheint demnächst (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.) eine ausführliche Arbeit von Mobitz, der mir Einblick in das Manuskript freundlichst gestattete. Nach seinen mathematischen Berechnungen ist für die Verlängerung von P—R sowie für die Intermissionen der Wenckebachschen Perioden lediglich die Latenz beim Übergange vom Vorhof in den A—V-Knoten maßgebend. Ich selbst habe versucht, experimentell die Beziehungen von Reizleitung und Anspruchsfähigkeit zu klären, und habe darüber auf dem 36. Kongreß für innere Medizin berichtet. Nach meinen Untersuchungen ist die Anspruchsfähigkeit funktionell geschädigter Fasern herabgesetzt, der örtliche Erregungsvorgang verläuft hier verlangsamt und daher ist auch das Fortschreiten der Erregung von Faser zu Faser verlangsamt. Dem partiellen Block muß dieser innere Vorgang zugrunde gelegt werden, durch den die Störungen der Erregungsübertragung vom Vorhof auf die Kammer und auch vom Sinus auf den Vorhof einheitlich erklärt werden können.

VI. Gefäßbedingte Störungen der Herztätigkeit.

Von

Bruno Kisch-Köln a. Rh.

Mit 6 Abbildungen.

Literatur:

1. Cooper, A. B.: Some experiments and observations on tying the carotid and vertebral arteries . . . . Guys hosp. reports. Vol. 1, p. 957. 1836.
2. Francois-Franck, A.: Recherche sur quelque points de l'innervation accélératrice du coeur. Trav. du lab. Marey. Tom. 4, p. 73. 1878.
3. Hering, H. E.: Die Unregelmäßigkeiten des Herzens. Verhandl. d. XXIII. Kongr. f. inn. Med. 1906. S. 138.
4. — Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den speziellen Muskelsystemen des Herzens. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1910. S. 36.
5. — Rhythmische Vorhofstachysystolie und Pulsus irregularis perpetuus. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 212.
6. — Über die Koeffizienten, die im Verein mit Coronararterienverschluß Herzkammerflimmern bewirken. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 163, S. 1. 1915.
7. — Der Sekundenherztod. Berlin: Julius Springer. 1915.
8. — Über plötzlichen Tod durch Herzkammerflimmern. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 14, S. 15.
9. Kisch, B.: Der Herzalternans. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 19, S. 294. 1920.
10. — Beiträge zur pathologischen Physiologie des Coronarkreislaufs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 281. 1921.
11. — Der Einfluß von Störungen des Coronarkreislaufs auf die Funktionen des Herzens. Verhandl. d. XXXII. Kongr. f. inn. Med. 1920. S. 246.
12. — Die Förderung der heterotopen Herzreizbildung durch Verschluß der Carotiden. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 1317.
13. — Die Beeinflussung der Funktion der extrakardialen Herznerven durch Änderungen der Blutzirkulation im Gehirn. Verhandl. d. 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 225.
14. Kisch, B. und S. Sakai: Die Änderung der Funktion der extrakardialen Herznerven infolge Änderung der Blutzirkulation. I. Mitteilung. Die Verstärkung der Wirkung peripherer Vagusreizung. . . . . Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 198, S. 65. 1923.
15. — — Die Änderung der Funktion der extrakardialen Herznerven infolge Änderung der Blutzirkulation. II. Mitteilung. Der Einfluß des Carotidenverschlusses auf die Herzfrequenz und auf die Wirkung peripherer Vagusreizung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 198, S. 86. 1923.
16. Lewis, Th.: The experimental production of paroxysmal tachycardia and the effects of ligation of the coronary arteries. The Heart. Vol. 1, p. 98. 1909/10.
17. — Klinik der unregelmäßigen Herztätigkeit. Übersetzt von O. Wuth. Würzburg: C. Kabitzsch. 1914.

18. Moritz, F.: Die allgemeine Pathologie des Herzens und der Gefäße. Krehl-Marchands Handb. d. allgem. Pathol. Bd. 2, S. 2. 1913. Leipzig: Hirzel.
19. Rihl, J.: Über Herzalternans beim Menschen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 3, S. 274. 1906.
20. — Über rhythmische Kammerbradysystolie bei Vorhofflimmern. Zeitschr. f. d. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 13, S. 461. 1913.

Die folgenden Ausführungen, die ein gewiß auch klinisch beachtenswertes Gebiet der Kreislaufpathologie zusammenfassend behandeln, habe ich bei der ersten medizinisch-wissenschaftlichen Tagung in Bad Nauheim im Mai 1923 auf Ersuchen des Ausschusses als eine Art Fortbildungsvortrag vor praktischen Ärzten gehalten. Dem Wunsche vieler Hörer entsprechend sollten sie als selbständige Broschüre erscheinen. Da die trostlosen Zeitverhältnisse dies nicht zulassen, veröffentliche ich sie an dieser Stelle. Eine vollständige Literaturübersicht wurde nicht angestrebt, es sind lediglich jene Arbeiten zusammengestellt, auf die der Inhalt der Ausführungen unmittelbar Bezug nimmt.

Die Grundleistungen des Herzens, die Reizbildung, die Erregungsleitung und die Fähigkeit des Herzmuskels sich zusammen zu ziehen, können durch Einflüsse der verschiedensten Art gestört werden. Einerseits kann der auslösende Koeffizient, der zu einer Störung der genannten Tätigkeiten führt, unmittelbar an jener Stelle des Herzens angreifen, die mit der betreffenden Tätigkeit betraut ist. Dies ist bekanntermaßen zum Beispiel der Fall, wenn etwa ein luetisches Gumma seinen Sitz gerade in der Gegend des Reizleitungssystems hat und wenn dieses besondere Gewebe in den Krankheitsherd einbezogen wird und es infolgedessen zu mehr oder weniger hochgradigen Störungen der Erregungsleitung im Herzen kommt. Es kann in solchen Fällen auch zu einer sogenannten kompletten Dissoziation kommen. Die Herzkammern erhalten dann vom Oberherzen her keinerlei Anregungen zur Zusammenziehung mehr, weil die Brücke, die die physiologische Verbindung zwischen dem Oberherzen und den Kammern darstellt, unterbrochen ist. Abgesehen von solchen Veränderungen, die unmittelbar jene Stelle des Herzens treffen, die mit der hierdurch gestörten Herztätigkeit betraut ist, kann aber die normale Herztätigkeit auch durch solche Vorgänge gestört werden, die nicht unmittelbar und nur an jenen Orten besonderer Tätigkeit im Herzen ihren Angriffspunkt haben. Wenn man z. B. einem Kaninchen Chloroformdampf in die Nase bläst, so kann es auf dem Wege des Reflexes zu einer Vaguserregung kommen, die zu langdauernden Herzstillständen führen kann. Auch in diesem Falle einer nervösen Störung der Herzreizbildung geht im Herzen natürlich auch an der Stelle der Reizbildung selbst etwas Abnormes vor sich und die Folge dieses abnormen Geschehens ist eben die Herabsetzung der Häufigkeit der Reizbildung an jener Stelle des Herzens, von der normalerweise die Herzreize ausgehen. Kennzeichnend für die Störungen der Herztätigkeit der zuletzt beschriebenen Art ist es, daß der auslösende Koeffizient der Störung (in dem genannten Beispiel der Chloroformdampf) an einer anderen Stelle des Körpers unmittelbar angreift als an jener, der die Ausführung der gestörten Herzfunktion obliegt.

Abgesehen von Tätigkeitsstörungen des Herzens neurogener Art, bei denen seine Tätigkeit durch Einflüsse die primär eine Stelle des Nervensystems

treffen, geändert wird, gibt es eine Anzahl anderer, bei denen der auslösende Koeffizient an einem Teil des Gefäßsystems des Organismus primär angreift, die normale Leistung dieses Gefäßgebietes stört und damit auch die normale Ernährung der von ihm versorgten Körperteile. Erst als die mittelbare Folge der Gefäßbeeinflussung macht sich dann oft eine Tätigkeitsstörung des Herzens geltend.

Über Störungen dieser Art möchte ich im folgenden einiges berichten. Ich habe sie als gefäßbedingte Tätigkeitsstörungen des Herzens bezeichnet. In Anlehnung an sonst gebräuchliche Ausdrücke kann man auch von „vasogenen" Störungen sprechen, doch besagt der deutsche Ausdruck „gefäßbedingt" wohl das gleiche. Natürlich ist nie außer acht zu lassen, daß in solchen Fällen die Veränderung der Gefäßleistung doch nur ein Koeffizient der beobachteten Herztätigkeitsstörung ist, der allein zu ihrem Zustandekommen nicht ausreicht, aber in den hier zu besprechenden Fällen ihr Auftreten auslöst.

Wenn die Leistung irgendeines Gefäßgebietes des Körpers in der Art gestört ist, daß entweder eine abnorme Erschlaffung dieses Gefäßbezirkes einsetzt oder im Gegenteil eine sehr hochgradige Verengerung oder gar ein vollkommener Verschluß, so werden sich grundsätzlich zwei Arten von Folgen ergeben können, die unter Umständen die Herztätigkeit beeinflussen. Erstens kann durch hochgradige Veränderungen der Gefäßweite eines Gefäßbezirkes der Gesamtblutdruck mehr oder weniger stark beeinflußt werden und unter Umständen kann dies die Herztätigkeit merklich verändern. Davon soll sogleich noch die Rede sein. Hiervon abgesehen kann aber die Herztätigkeit auch dadurch beeinflußt werden, daß ein von jenem Gefäßgebiet versorgtes Organ in seiner Ernährung und als Folge hiervon auch in seinen physiologischen Leistungen beeinflußt wird. Falls diese geänderte Organfunktion nun einen Einfluß auf das Herz auszuüben imstande ist, so können hierdurch auch Störungen der Herztätigkeit bedingt werden. In der Tat kommen die beiden hier genannten Arten gefäßbedingter Störungen der Herztätigkeit vor. In den meisten Fällen, besonders wenn es sich um kleinere Gefäßgebiete handelt und um solche, die Organe versorgen, deren Einfluß auf die Herztätigkeit nicht sehr ausgeprägt ist, werden (gefäßbedingte) Störungen der Herztätigkeit zwar kaum oder gar nicht festzustellen sein, bestimmte Gefäßgebiete des Körpers nehmen aber bezüglich ihrer Beziehungen zur Herztätigkeit eine besondere Stellung ein und verdienen von diesem Gesichtspunkte aus auch klinisch öfter und eingehender beachtet zu werden als dies bisher noch der Fall ist.

Das Splanchnicusgefäßgebiet, das Gefäßgebiet des Zentralnervensystems und das des Herzens selbst haben eine solche bevorzugte Stellung mit Rücksicht auf das Zustandekommen gefäßbedingter Leistungsstörungen des Herzens. Was zunächst das Gefäßgebiet betrifft, das unter dem unmittelbaren Einflusse des Nervus splanchnicus steht und das vorwiegend durch das Gefäßgebiet der Baucheingeweide dargestellt wird, so ist es bekanntermaßen durch seinen besonders großen Fassungsraum ausgezeichnet, durch die große Blutmenge, die es normalerweise schon enthält. Wie gesagt, machen sich nicht zu hochgradige Änderungen in der Weite der Gefäße irgendeines Körperteiles am Gesamtblutdruck meist kaum bemerkbar, weil kompensatorisch andere Gefäßgebiete sich z. B. bei Verengerung des einen erweitern, bei Erweiterung verengern.

So ist es bekannt, daß z. B. zwar bei Muskelarbeit sich die Gefäße der Muskulatur erweitern und viel mehr Blut fassen als bei Muskelruhe. Trotzdem tritt aber bei der Muskelarbeit kein Sinken des Gesamtblutdruckes auf, sondern im Gegenteil eine Steigerung, und zwar vorwiegend deshalb, weil die Erweiterung des Gefäßgebietes der Muskulatur durch eine Verengerung anderer Gebiete überkompensiert wird.

Wenn sich aber der Fassungsraum des großen Blutbehälters des Körpers, des Splanchnicusgefäßgebietes stark ändert, dann treten Folgeerscheinungen am Gesamtkreislaufe auf, die durch die kompensatorische Veränderung der Weite anderer Gefäßgebiete nicht oder nur mangelhaft ausgeglichen werden können. Die Folgen solcher Erscheinungen für die Herztätigkeit können verschiedenartig sein.

Tritt z. B. eine starke Erweiterung der Eingeweidegefäße ein, etwa infolge der Einwirkung bakterieller Giftstoffe, so kann es in sehr hochgradigen Fällen zu den Erscheinungen des Gefäßkollapses kommen, oder, wie dies auch genannt wurde, zu dem Verbluten des Individuums in sein eigenes Gefäßsystem. Nicht immer sind diese Beeinflussungen der Eingeweidegefäße und ihre Folgen so hochgradig. Es gibt alle Abstufungen dieser Erscheinung bis zur Norm. Man denke nur an die Erweiterung des Eingeweidegefäßsystems nach Aufnahme einer Mahlzeit, die einen ganz normalen Vorgang darstellt.

Durch jede höhergradige Erweiterung der Eingeweidegefäße wird einerseits dem Gesamtkreislaufe Blut entzogen, wodurch von anderen Gefäßgebieten versorgte Organe in ihrer Ernährung beeinflußt werden, und andererseits wird hierbei der Gesamtblutdruck herabgesetzt. Nun ist es ja bekannt, daß die Herzarbeitsleistung außer von im Herzen gelegenen Koeffizienten ganz wesentlich von der dem Herzen zugemuteten Belastung und Überlastung abhängt (18), somit von der ihm in der Zeiteinheit zuströmenden Blutmenge und dem Druck, gegen den es sich entleert. Beide Faktoren werden, wie eben dargelegt wurde, durch höhergradige Erweiterungen der Eingeweidegefäße stark beeinflußt.

Aber darüber hinaus wissen wir heute auf Grund neuerer Untersuchungen (13), daß die mit einer allgemeinen starken Blutdrucksenkung verbundene Hypämie des Gehirns zu einer sehr merklichen Beeinflussung der Tätigkeit der extrakardialen Herznerven führt, durch die die Herztätigkeit auch wieder beeinflußt wird. Hiervon soll sogleich noch die Rede sein.

Wenn andererseits durch eine starke Verengerung der Gefäße des Splanchnicusgebietes eine höhergradige Blutdrucksteigerung hervorgerufen wird, so kann auch hierdurch die Herztätigkeit in der verschiedensten Hinsicht gestört werden. So ist es zweifellos kein zufälliger Zusammenhang, daß die beim Menschen beschriebenen Fälle von Herzalternans, wie in der Literatur schon verschiedentlich hervorgehoben wurde (vgl. hierzu 9), meist Individuen betrafen, die einen sehr hohen Blutdruck aufwiesen. Neben jenen Koeffizienten, die bei diesen Fällen durch die Erkrankung des Herzens dargetellt werden, spielt eben der hohe Blutdruck bei jener Störung der Herztätigkeit, die sich als Herzalternans äußert, eine wesentliche Rolle.

Daß ein hoher Blutdruck auch eine Mitbedingung für das Auftreten heterotoper Herzreizbildung sein kann, ist schon lange bekannt und läßt sich im Tierversuche, bei einem durch seine Neigung zu Extrasystolen so geeigneten Versuchstier, wie es das Kaninchen ist, leicht erweisen. Schon durch eine rein

mechanisch bedingte Blutdrucksteigerung (z. B. durch Kompression der Bauchaorta oder Verschluß des Aortenbogens) kann man bei diesen Tieren fast stets eine Reihe von Extrasystolen auslösen. Desgleichen, wenn etwa durch irgendwelche andere Maßnahmen (z. B. durch Adrenalininjektion usw.) eine plötzliche Blutdrucksteigerung hervorgerufen wird.

Inwieweit auch bei Menschen mit hohem Blutdruck eine besondere Neigung zu heterotoper Herzreizbildung, insoweit sie vorhanden ist, mit auf den geänderten Blutdruck zu beziehen wäre, müßte klinisch noch genauer untersucht werden. Neben diesen Folgen gesteigerten Blutdrucks für die Herztätigkeit sind aber noch weitere sicher feststellbar. Genauer erforscht (13, 15) sind zunächst jene, die dadurch zustande kommen, daß eine Hyperämie, der von den Carotiden versorgten Gebiete des Zentralnervensystems eintritt, durch die der Tonus der extrakardialen Herznerven in einer sogleich zu beschreibenden Weise beeinflußt wird. Inwieweit etwa auch die Änderung der Blutversorgung anderer Gefäßgebiete als der des Zentralnervensystems, etwa des der Eingeweide, bei Blutdrucksteigerungen durch Verengerung des Splanchnicusgefäßgebietes die Herztätigkeit (z. B. reflektorisch) beeinflußt, ist eine bisher noch sehr wenig erforschte und klinisch vielleicht ganz bedeutsame Frage.

Während nun bei Änderungen in der Weite des Splanchnicusgefäßgebietes es hauptsächlich die mächtige Veränderung der Blutverteilung im Organismus ist, die den Gesamtkreislauf beeinflußt, so ist dies ganz anders bei den beiden anderen Gefäßgebieten, deren Bedeutung für das Zustandekommen gefäßbedingter Störungen der Herztätigkeit hier hervorgehoben werden soll, dem des Zentralnervensystems und dem des Herzens selbst. Schon durch die geringe Größe dieser Gefäßgebiete ist es bedingt, daß auch hochgradige Änderungen in ihrer Weite auf die Gesamtblutverteilung im Organismus keinen großen unmittelbaren Einfluß haben werden und daß, etwa durch hierbei auftretende Verschiebungen von Blutmassen innerhalb des Organismus unmittelbar verursachte Änderungen des Gesamtblutdrucks nur geringgradig sein können und leicht durch kompensatorische Weitenänderung anderer Gefäßgebiete ausgeglichen werden. Um so bedeutungsvoller sind dafür die Änderungen, die der Kreislauf und insbesondere die Herztätigkeit dadurch erfahren, daß bei Gefäßweitenänderungen höheren Grades die hoch empfindlichen, von diesen Gefäßen versorgten Organe (Zentralnervensystem und Herz) in ihrer Ernährung und dadurch in ihrer Tätigkeit beeinflußt werden.

Betrachten wir zunächst das Gefäßgebiet des Zentralnervensystems. Es ist schon seit langem (1, 2) bekannt, daß bei manchen Tieren Verschluß beider Carotiden eine Pulsbeschleunigung hervorruft. Die Abb. 1 und 2 zeigen Beispiele hierfür. Abb. 1 ist von einem 10,6 kg schweren Hunde, durch Verzeichnung des Blutdrucks in der Femoralis mit Hilfe eines Hürthleschen Tonographen gewonnen. Der Hund war morphinisiert. Zu Beginn der Kurve war die linke Carotis verschlossen, an der Stelle des ersten Pfeiles wurde auch die rechte abgeklemmt. Alsbald sieht man eine deutliche Blutdrucksteigerung und Frequenzsteigerung. An der Stelle des zweiten Pfeiles wurden beide Carotiden gleichzeitig wieder geöffnet und alsbald sinkt nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Pulsfrequenz sehr stark. Daß es sich bei dieser Erscheinung der Pulsbeschleunigung in solchen Fällen um andauernd nomotope Herzreizbildung handelt, geht aus Kurven wie den in Abb. 2a und b dargestellten

hervor. Hier sieht man an der Hand einer elektrokardiographischen Aufnahme, daß die Herzreizbildung bei Carotidenverschluß zwar beschleunigt wurde, aber nomotop geblieben ist.

Eine genauere Untersuchung (13, 14, 15) der Folgen der Hyperämie des von den Carotiden versorgten Gebietes, z. B. bei allgemeiner Blutdrucksteigerung und der Hypämie dieses Gebietes, z. B. bei Carotidenverschluß, ergab folgende Tatsachen. Bei ungehinderter Blutzufuhr zu den Hirngefäßen ruft

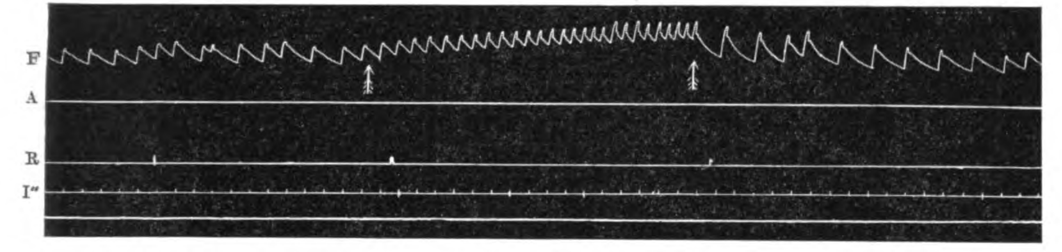


Abb. 1. Wirkung des Verschlusses der Carotiden und der Aufhebung des Verschlusses auf Frequenz und Blutdruck. Hund ♀, 10 600 g. Hatte vor dem Versuch 0,2 g Morphium subcutan erhalten. Linker Vagus durchschnitten, rechter intakt. L. Carotis zu Beginn der Kurve verschlossen. Bei (↑) wird auch die r. Carotis abgeklemmt. Bei Marke 2 (↑) werden beide gleichzeitig wieder freigegeben. F Tonometerkurve der rechten A. femoralis. A Abscisse des Druckes. R Reizmarke. Zeit in ganzen Sekunden mit einem Jaquetschen Chronographen verzeichnet. Aus 15.

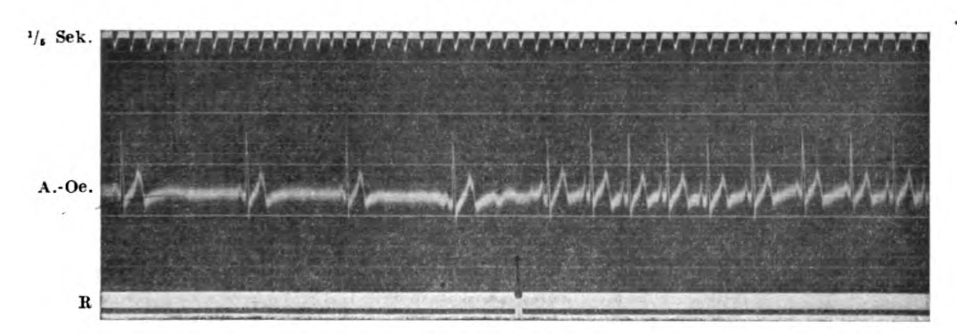


Abb. 2a. Ekg-Kurve der Carotidenabklemmung beim Hund. Hund ♀, 4200 g, hatte vor dem Versuch 0,05 g Morphin erhalten. Vagi intakt. Das Ekg wurde in Ableitung Anus-Oesophagus aufgenommen. Spannungsänderungen von 1 Millivolt entsprach ein Saitenausschlag von 1 cm. Zeit in $^1/_5$ Sek. mit dem Jaquetschen Chronographen verzeichnet. Bei der Reizmarke werden gleichzeitig beide Carotiden verschlossen. Die Reizmarke wurde von einer zweiten Person auf Kommando gemacht (nicht automatisch). Aus 15.

bei Versuchstieren eine arterielle Blutdrucksteigerung, Pulsverlangsamungen hervor, die durch eine Vagustonussteigerung und auch durch eine Acceleranstonusherabsetzung zustande kommen. Das Gegenteil ist der Fall bei einer durch Carotidenverschluß zustande kommenden Hypämie des Gefäßgebietes der Carotiden. Sie führt zu einer Acceleranstonussteigerung und einer Vagustonusherabsetzung. Als Folge hiervon kann man unter anderem eine Pulsbeschleunigung beobachten, wie sie in Abb. 1 und 2a u. b dargestellt sind. Aber bekanntlich wird durch eine Acceleranstonussteigerung nicht nur die nomotope,

sondern auch die heterotope Herzreizbildung gefördert, und deshalb kann es uns nicht wundernehmen, daß bei geeigneten Versuchstieren (12) Carotidenverschluß auch Extrasystolen auslöst, ja mitunter auch ein ekontinuierliche Bigeminie, die sogleich verschwindet, wenn die abgeklemmten Carotiden oder wenigstens eine von ihnen wieder geöffnet werden (12).

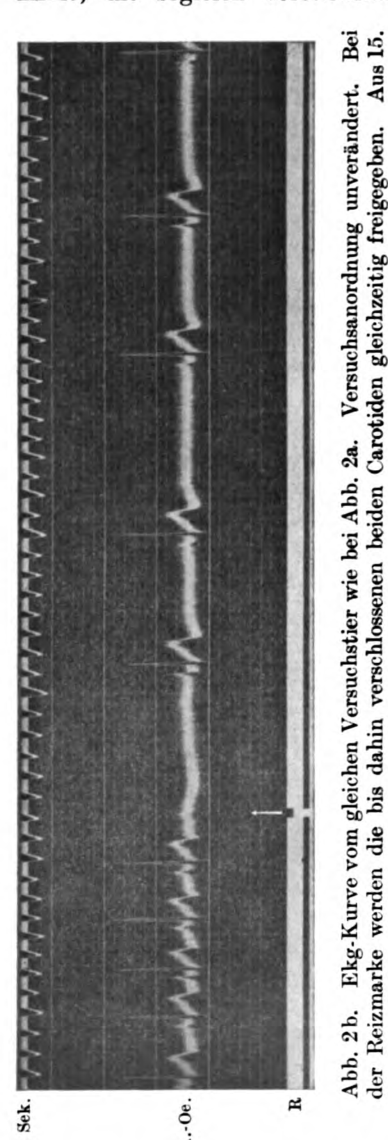


Abb. 2b. Ekg-Kurve vom gleichen Versuchstier wie bei Abb. 2a. Versuchsanordnung unverändert. Bei der Reizmarke werden die bis dahin verschlossenen Carotiden gleichzeitig freigegeben. Aus 15.

All diese Ihnen hier geschilderten Erscheinungen haben keineswegs nur Interesse für den Theoretiker, sondern sind auch klinisch von großer Bedeutung. Auch beim Menschen haben wir es gelegentlich mit recht hochgradigen Hypämien und Hyperämien des Gehirns zu tun, z. B. bei Zuständen wie dem vorerwähnten Gefäßkollaps, bei dem sich das Blut hauptsächlich in den Eingeweidegefäßen anstaut und eine Hypämie des Gehirns eintritt. Das Umgekehrte ist etwa bei hochgradiger Verengerung der Eingeweidegefäße (z. B. bei Bleivergiftung) der Fall. Es wäre eine sehr dankenswerte und zweifellos eine sehr notwendige Aufgabe klinischer Forschung in viel höherem Maße, als das bisher geschehen ist, zu untersuchen inwieweit bei hochgradiger Arteriosklerose, bei der ja die Hirngefäße bekanntermaßen oft sehr stark erkrankt sind, die Ernährungsstörungen des Zentralnervensystems einen Koeffizienten darstellen, der zu dem Auftreten der verschiedenartigsten Tätigkeitsstörungen des Herzens bei solchen Kranken mit beiträgt. Dasselbe gilt für die Blutdrucksteigerungen bei solchen Individuen.

Der Tierversuch lehrt (s. Abb. 1) ferner, daß der Carotidenverschluß von einer starken Blutdrucksteigerung gefolgt ist, trotzdem beim Versuchstier die beiden Vertebrales unverschlossen blieben. Obwohl es mir nun fernliegt, diesen Umstand von vornherein etwa überschätzen zu wollen, so muß doch darauf hingewiesen werden, daß es durchaus denkbar ist, daß auch beim Menschen akute, z. B. durch vorübergehende Gefäßverengerungen bedingte Ernährungsstörungen des Zentralnervensystems mehr oder weniger hochgradige Blutdruckstörungen hervorrufen oder begünstigen könnten. Auch die Neigung zum Auftreten von Extrasystolen könnte bei einem etwa durch Erkrankung hierfür disponierten Herzen beim Menschen durch solche Ernährungsstörungen des Gehirns in ähnlicher Weise gefördert werden, wie wir beim Gesunden, aber von Natur

aus zu Extrasystolen disponierten Kaninchen solche einfach durch Verschluß der Carotiden unter Umständen hervorrufen können (12).

Wir wissen ferner aus dem Tierversuch, daß der Erfolg der gleichen Vagusreizung für die Herztätigkeit je nach der Blutzufuhr zum Gehirn und dem davon abhängigen Tonus der extrakardialen Herznerven ein ganz verschiedener ist (13, 14, 15). So ist z. B. beim Kaninchen die gleiche Reizung des peripheren Vagusstumpfes während einer durch arterielle Blutdrucksteigerung bedingten Hyperämie der Hirngefäße deutlich viel stärker wirksam als vorher und nachher. Vielleicht sind es auch beim Menschen mitunter im Zentralnervensystem und seiner Ernährung gelegene Koeffizienten, die es bedingen, daß die gleiche Einwirkung (z. B. eine reflektorische Vaguserregung) bei einem Individuum nur einen geringen chronotropen Erfolg hat, bei einem andern (z. B. an hochgradiger Arteriosklerose leidenden) einen sehr starken.

Immerhin glaube ich, daß schon die bisher im Tierversuche vorliegenden Untersuchungen über Beeinflussung der Herztätigkeit durch Änderungen der Blutzirkulation im Gehirn (12, 13, 14, 15) zu der Forderung berechtigen, daß auch klinisch bei Herztätigkeitsstörungen neben den natürlich stets zu beachtenden, etwaigen krankhaften Veränderungen des Herzens selbst, jenen Koeffizienten mehr Beachtung geschenkt wird, die als Erkrankungen oder Ernährungsstörungen bestimmter Teile des Zentralnervensystems die Herztätigkeit beeinflussen.

Das Gefäßgebiet, durch dessen vorübergehende oder dauernde Leistungsänderungen die Herztätigkeit wohl am stärksten beeinflußt wird, ist das des Herzens selbst. Seitdem man die Beziehungen zwischen dem klinischen Bilde der Angina pectoris und pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Kranzgefäßen des Herzens zum ersten Mal beobachtet hat, haben Kliniker und Theoretiker sich immer wieder bemüht, diese Beziehungen genauer zu erforschen. Schon zeitlich weit zurückliegende Versuche hatten gelehrt, daß der vollständige Verschluß eines kleineren Astes der Kranzgefäße im Tierversuch keine merklichen Folgen für die Herztätigkeit haben muß, nach Verschluß einer größeren Kranzarterie hingegen stellt das Herz seine geordnete Tätigkeit meist sehr rasch ein. Neuere Untersuchungen (6, 7, 8) ergaben die wichtige Tatsache, daß nach Verschluß einer größeren Kranzarterie es alsbald zu einem Flimmern der Herzkammern kommt. Diese Feststellung führte zu einer klinisch sehr bedeutsamen Erkenntnis. Der oft ganz plötzlich eintretende Tod von Leuten, die an schweren Erkrankungen des Coronargefäßsystems gelitten hatten, wurde nun verständlich durch die Tatsache, daß einerseits durch eine kurzdauernde Hemmung des Blutstromes in einer größeren Kranzarterie Herzkammerflimmern ausgelöst werden kann und daß anderseits Kammerflimmern den augenblicklichen Tod (Sekundenherztod) eines Individuums bedingen kann (7).

So wichtig all diese Beobachtungen und Feststellungen für den Kliniker waren, so ist für ihn wohl die Frage von noch viel größerer Bedeutung, welche Folgen Störungen des Coronarkreislaufes, die noch nicht so hochgradig sind, daß sie Herzkammerflimmern und den Tod des Kranken herbeiführen, für die Herztätigkeit haben. Gerade mit solchen Kranken und den sehr wechselvollen Symptomen ihrer Erkrankung hat der Arzt es ja in seiner Tätigkeit vielfach zu tun, bei denen, sei es durch arteriosklerotische, sei es durch infektiöse oder andere krankhafte Prozesse Leistungsstörungen des Coronargefäßsystems

bedingt werden. Um hier nun das sehr vielgestaltige Bild dauernder oder vorübergehender Störungen der Herztätigkeit als gefäßbedingte Folgen einer vorübergehenden oder dauernden Ernährungsstörung bestimmter Teile des Herzens verstehen zu können, ist es notwendig zu wissen, wie im Tierversuche und am wiederbelebten menschlichen Herzen Verschluß einzelner Gefäßgebiete die Herztätigkeit beeinflußt. Denn so wechselvoll wie etwa die Folgen einer Hirnblutung sein können, je nachdem an welcher Stelle dieses feindifferenzierten Organes die Blutung stattgefunden hat, so hängen auch die Folgen einer von den Kranzgefäßen aus ausgelösten gefäßbedingten Ernährungsstörung des Herzens, die noch nicht zu Kammerflimmern führt, nicht nur vom Umfang des in seiner Ernährung gestörten Gebietes ab, sondern auch davon, welcher Teil dieses Organs von ihr betroffen ist.

Tierversuche aus neuerer Zeit, welche die hier dargelegten Fragen aufklären sollten, liegen bereits vor (10, 11) und dürften der Wichtigkeit der Sache entsprechend auch noch in weiterem Umfange, besonders auch mit elektrischer Verzeichnung der Herztätigkeit auszuführen sein.

Wenn man am künstlich durchströmten Herzen arbeitet, Gerinnselbildung in den Herzgefäßen möglichst zu vermeiden sucht und der Durchströmungsflüssigkeit eine verhältnismäßig niedere Temperatur gibt, auch Versuchstiere benützt, deren Herzen nicht zu sehr zum Flimmern neigen, dann kann man auch eine ganze Kranzarterie mitunter sehr lange abgeklemmt halten, ohne daß Kammerflimmern auftritt, und hat dabei Gelegenheit, je nachdem, welche Arterie abgeklemmt wurde, an den verschiedenen Teilen des Herzens bestimmte Tätigkeitsstörungen zu beobachten, die wiederum verschwinden, wenn man die Abklemmung des betreffenden Gefäßes aufhebt. Da die hierbei zu beobachtenden Störungen solchen entsprechen, die man auch beim Menschen nicht selten beobachtet, so ist die Vermutung wohl berechtigt, daß sie hier, zumindest bei solchen Kranken, bei denen wir ein Recht haben, eine Leistungsstörung der Herzgefäße anzunehmen, zum Teil wenigstens, ebenfalls als gefäßbedingte Störungen der Herztätigkeit angesehen werden dürfen. Deshalb soll hier kurz dargestellt werden, welche Störungen der Herztätigkeit im Tierversuch durch Coronarverschluß zu erhalten sind.

Was zunächst die Kontraktilität der Herzkammern anbetrifft, so konnte unter den oben genannten Versuchsbedingungen durch Abklemmung einer Coronararterie meist ein sehr deutlich nachweisbarer Herzkammeralternans nachgewiesen werden. Dieser Alternans verschwindet alsbald, wenn die Abklemmung des betreffenden Kranzgefäßes und damit zugleich die Ernährungsstörung der von diesem Gefäße hauptsächlich versorgten Herzteile wieder aufgehoben wird (10, 11).

Werden bei einem so angestellten Versuche Suspensionskurven aller vier Herzabteilungen verzeichnet, so kann man, je nachdem, ob die rechte oder die linke Coronararterie abgeklemmt wurde, den Alternans in den Kurven das eine Mal hauptsächlich oder nur an der der rechten, das andere Mal an der der linken Kammer ausgeprägt finden. Unsere Abb. 3 und 5 geben ein recht anschauliches Beispiel hierfür. Sie sind beide von dem gleichen Versuchsobjekt gewonnen, die eine bei Abklemmung der linken, die andere bei Abklemmung der rechten Coronararterie. Auch an den Vorhöfen ist, wenn auch seltener, so doch gelegentlich

unter solchen Versuchsbedingungen ein echter Vorhofsalternans festzustellen (11). Daß diese Beobachtungen aber auch klinisch von Bedeutung sind, erhellt aus verschiedenen Umständen. Zunächst ist es gelungen, grundsätzlich die gleiche Erscheinung, wie sie hier vom Tierversuch beschrieben wurde, auch an einem wiederbelebten menschlichen Herzen zu erhalten (9, 11). Dann aber sprechen auch eine Reihe klinischer Beobachtungen dafür, daß auch klinisch engste Beziehungen zwischen gefäßbedingten Ernährungsstörungen des Herzens und Herzalternans bestehen. So ist schon verschiedentlich auf das nicht seltene gleichzeitige Vorkommen von Herzalternans und von Zeichen einer Anginapectoris bei dem gleichen Kranken hingewiesen worden (3, 17). Da aber ein geringgradiger Herzalternans der klinischen Beobachtung sehr leicht entgeht, so ist es begreiflich, daß häufig in Fällen, in denen nach dem Tode schwere Veränderungen der Kranzgefäße festgestellt wurden, ein

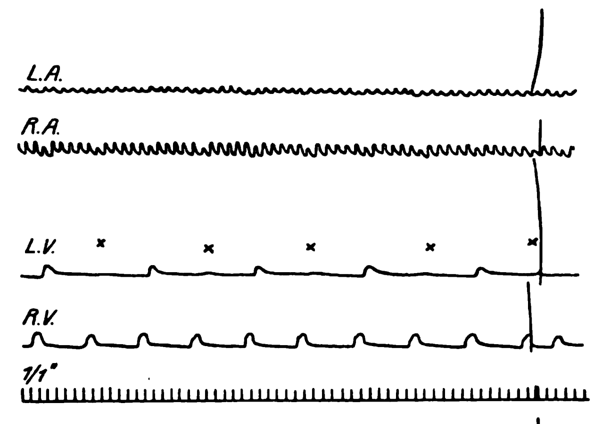


Abb. 3. Künstlich durchströmtes Hundeherz. Suspensionskurve. Die linke Kranzarterie ist abgeklemmt, die rechte offen. Alternans der linken Kammer. Überleitungsstörungen. Die kleinen Erhebungen (×) der Kurve *l. V.* entsprechen einer kleinen Kontraktion der linken Kammer. *L.A.* linker Vorhof. *R.A.* rechter Vorhof. *L.V.* Linke Ventrikelspitze. *R.V.* Rechte Ventrikelspitze. Zeit in einer $^1/_1$ Sekunden. Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Größe $^4/_5$ des Originals. Abb. aus 10.

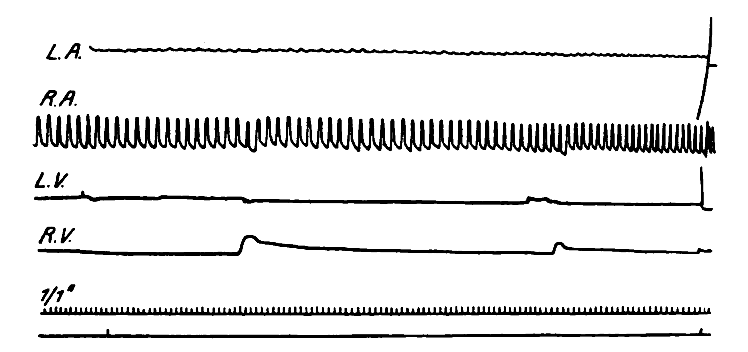


Abb. 4. Suspensionskurve eines künstlich durchströmten Hundeherzens 25 Minuten nach Verschluß der linken Kranzarterie. Lesart und Bezeichnung der Kurve wie bei Abb. 3. Kammerautomatie. Der linke Vorhof schlägt Synchron mit dem rechten aber viel schwächer. Siehe hingegen die Abb. 5. Kurvengröße $^1/_2$ des Originals. Aus 10.

Alternans zu Lebzeiten des Betreffenden klinisch nicht festgestellt worden ist. Bei genauerer Fahndung nach ihm wird er sich zweifellos viel häufiger feststellen lassen als bisher, insbesondere bei Erkrankung der Kranzgefäße. Für diese

Ansicht spricht es auch, daß in einem Teil jener Fälle von klinisch diagnostiziertem Herzalternans, in denen nach dem Tode das Herz untersucht wurde, sich starke Veränderungen an den Kranzgefäßen feststellen ließen (9). All dies spricht aufs deutlichste für die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen gefäßbedingten Ernährungsstörungen des Herzens und dem Herzalternans auch beim Menschen.

L.A.
R.A.
L.V.
R.V.

Abb. 5. Das gleiche Versuchsobjekt wie bei Abb. 4. Bezeichnungen und Lesart der Kurve wie in Abb. 4. Die Verzeichnung erfolgte 30 Minuten, nachdem die linke Coronaria geöffnet, die rechte abgeklemmt worden war. Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit 20°. Die an Abb. 4 zu beobachtende Überleitungsstörung ist vollkommen verschwunden. Alternans nur in der Kurve der rechten Kammer feststellbar. Größe der Kurve: $^1/_2$ des Originals. Aus 10.

Eine weitere Störung der Herztätigkeit, die im Tierversuch durch Coronarverschluß willkürlich ausgelöst werden konnte und nach Aufhebung des Coronarverschlusses wieder verschwand, waren Störungen in der Reizüberleitung von den Vorhöfen auf die Kammern, die sich je nach der Dauer der Abklemmung in mehr oder weniger gehäuften Kammersystolenausfällen äußerten oder in hochgradigen Fällen in einer vollkommenen Dissoziation von Vorhofs- und Kammertätigkeit.

Hier zeigte sich aber schon ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem gefäßbedingten Herzalternans. Während die Abklemmung einer jeden der beiden Coronararterien Alternans auslöste und nur je nachdem, welches Gefäß abgeklemmt wurde, das Alternieren nur oder hauptsächlich an der rechten oder linken Kammer nachweisbar war, ist dies bezüglich der gefäßbedingten Überleitungsstörungen anders. Beim Menschen wird das Reizleitungssystem in seinen wichtigsten Teilen von der rechten, beim Hunde hingegen nur von der linken Kranzarterie mit Blut versorgt. Obwohl nun die Kranzgefäße nicht als anatomische Endarterien aufzufassen sind, sondern Anastomosen untereinander bilden, so ergab sich doch im Tierversuch stets, daß, der anatomischen Verteilung entsprechend, beim Hunde der Verschluß der linken Coronararterie stets von Überleitungsstörungen und bei längerer Dauer der Abklemmung von Dissoziation gefolgt war. Abklemmung der rechten Kranzarterie hatte hingegen nie eine Störung der Reizüberleitung zur Folge.

Dieser Versuch ließ sich beim gleichen Herzen auch mehrere Male wiederholen, da nach Aufhebung des Verschlusses der linken Coronararterie sich die normale Reizüberleitung alsbald wieder einstellte. Unsere Abb. 4, 5 und 6, die kurz nacheinander in dieser Reihenfolge vom gleichen künstlich durchströmten Hundeherzen aufgenommen wurden, zeigen diese Tatsachen so deutlich, daß eine weitere Erklärung der Kurven wohl kaum nötig ist. Es genügt, die unter jeder Abbildung stehenden Versuchsangaben zu beachten.

Eine Störung der Herztätigkeit, die sich so sicher wie die eben geschilderte im Tierversuche durch die Störung der Ernährung eines bestimmten Herzbezirkes erzielen läßt, dürfte wohl zweifellos auch beim Menschen dadurch auslösbar sein, daß die Ernährung einzelner Abschnitte des Reizleitungssystems vorübergehend oder dauernd durch pathologische Vorgänge gestört ist. Es

liegt besonders nahe, dann an eine gefäßbedingte Auslösung von Überleitungsstörungen beim Menschen zu denken, wenn sie nur vorübergehend beobachtet werden, oder wenn der pathologische Anatom nach dem Tode des Kranken keine örtlichen Veränderungen vorfindet, die das Zustandekommen der Überleitungsstörung erklären. Freilich kann in solchen Fällen, woran klinisch ja gewiß stets gedacht werden wird, auch ein erhöhter Vagustonus ein wesentlicher Koeffizient der Überleitungsstörungen sein. Aber auch dann, wenn etwa durch das Verschwinden von Überleitungsstörungen nach Atropingaben die Beteiligung des Vagus am Zustandekommen einer solchen Störung festgestellt sein sollte, ist es durchaus denkbar, daß erst eine gefäßbedingte Ernährungsstörung des Reizleitungssystems dieses in einen solchen Zustand der Erregbarkeit versetzt, daß es unter dem gleichen Vaguseinfluß nicht mehr alle von den Vorhöfen kommenden Reize fortleiten kann, unter dem es, normal mit Blut versorgt,

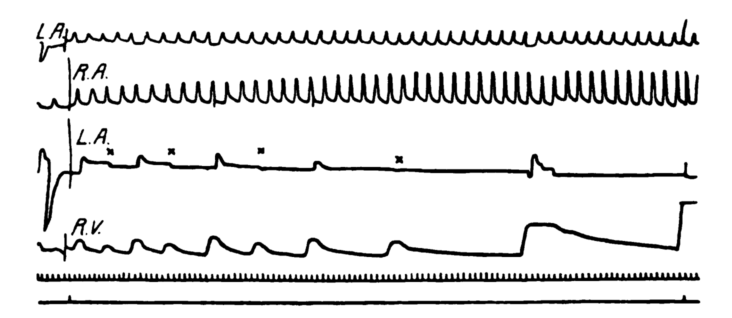


Abb. 6. Das gleiche Herz wie in Abb. 4 und 5. Lesart und Bezeichnungen wie Abb. 4. Die Kurve ist 4 Minuten nach Verschluß der linken Öffnung der rechten Coronararterie aufgenommen. Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit 20°. Hochgradiges Alternans an der linken Kammerkurve, geringgradigere immer geringer werdender an der rechten. (Den mit × bezeichneten Kurvenzacken entsprachen schwache Kontraktionen der linken Kammer.) Die Überleitung wird schließlich sehr schnell schlechter. Größe der Kurve: $^1/_2$ des Originals.

noch durchaus normal tätig sein könnte. Diese bisher nicht berücksichtigte Möglichkeit gefäßbedingt ausgelöster Überleitungsstörungen scheint klinisch um so beachtenswerter, als sie bei einem bestimmten Krankheitsbild oft neben anderen Symptomen zu beobachten ist, die sich ebenfalls als abhängig von Ernährungsstörungen bestimmter Herzteile deuten lassen. Davon soll sogleich noch bei Besprechung des Pulsus irregularis perpetuus die Rede sein.

Bezüglich der Beeinflussung der Herzreizbildung durch Verschluß eines Kranzgefäßes haben die Tierversuche folgendes ergeben: Die nomotope Herzreizbildung, die von der Ernährung des Sinusknotens, als ihrem Ursprungsort, abhängig ist, wurde nur durch den Verschluß der rechten Coronararterie, die die Sinusgegend mit Blut versorgt, beeinflußt. Ihr Verschluß ergab stets eine Verlangsamung der nomotopen Herzreizbildung, während diese durch eine Abklemmung der linken Coronararterie nicht merklich beeinflußt wurde (11). Dies ist z. B. auch ganz gut aus unseren Abb. 3—6 zu ersehen. Während aber jede Behinderung der Ernährung des Sinusknotens bei der gewählten Versuchsanordnung zu einer Herabsetzung der nomotopen Herzreizbildung führte, wurde allgemein die heterotope Herzreizbildung gefördert, sei es daß die linke

oder daß die rechte Kranzarterie abgeklemmt wurde. Es ist schon eingangs erwähnt worden, daß Coronarverschluß Herzkammerflimmern herbeiführen kann, und wo dies nicht der Fall ist bzw. vor Eintritt des Kammerflimmerns läßt sich sehr häufig das Auftreten von Extrasystolen als Ausdruck heterotoper Herzreizbildung feststellen (6, 7). Das Kammerflimmern selbst ist ja doch wohl trotz neuerer Ansichten, die dies zu bezweifeln suchen, nach wie vor als höchstgradige polytope und daher auch heterotope Herzreizbildung anzusehen (7). Auf diese theoretische Frage soll hier indes nicht weiter eingegangen werden. Immerhin schafft uns die Tatsache, daß Coronarverschluß im Tierversuch leicht zu heterotoper Herzreizbildung führt, ein Verständnis dafür, daß bei Erkrankung der Kranzgefäße auch klinisch Extrasystolen sehr häufig und ein durch Herzkammerflimmern bedingter Tod gelegentlich beobachtet werden. Besonders bei einer klinisch recht häufigen Erkrankungsform dürfte wohl öfters eine gefäßbedingte Ernährungsstörung bestimmter Teile des Herzens eine wesentliche Rolle spielen, ohne daß man dies bisher angenommen hätte, nämlich beim Pulsus irregularis perpetuus, bei dem bekanntlich Vorhofsflimmern vorhanden ist und das Wesentliche des Krankheitsbildes darstellt. Für diese Ansicht sprechen viele Umstände. Zunächst wird im Tierversuche (10, 11, 16) gelegentlich nach Abklemmung der rechten Coronararterie das Auftreten von Vorhofsflimmern beobachtet. Anderseits ergibt eine Durchsicht der Literatur, daß die Fälle von Pulsus irregularis perpetuus, die zur Obduction kamen, meist Veränderungen der Kranzgefäße aufwiesen. Wiederholt ist in der Literatur auch gerade auf eine hochgradige Veränderung des rechten Kranzgefäßes hingewiesen. Dies dürfte beim Pulsus irregularis perpetuus deshalb eine besondere Rolle spielen, weil bei Ernährungsstörungen in dem Versorgungsgebiet der rechten Kranzarterie die Neigung der Vorhöfe zu heterotoper Herzreizbildung, sowohl direkt durch die Ernährungsstörung der Vorhöfe, als auch indirekt durch die Verlangsamung der nomotopen Herzreizbildung begünstigt wird (11). Da beim Menschen außerdem die Hauptteile des Reizleitungssystems ebenfalls von der rechten Coronararterie mit Blut versorgt wurden, so ist es verständlich, daß in Fällen gefäßbedingter Auslösung eines Pulsus irregularis perpetuus mitunter auch Störungen der normalen Reizüberleitung vorkommen dürften. In der Tat ist die Verbindung von Pulsus irregularis perpetuus mit Kammerautomatie, wobei gar keine Reize von den Vorhöfen auf die Kammern übergeleitet werden, nicht sehr selten (20). Auch jene Fälle, bei denen längere Zeit ein Pulsus irregularis perpetuus bestanden hatte und die Kranken dann ganz plötzlich sterben (7) (Sekundenherztod), legen den Gedanken nahe, daß vielleicht der Pulsus irregularis perpetuus einerseits und das den Sekundenherztod auslösende Kammerflimmern anderseits durch gefäßbedingte Ernährungsstörungen bestimmter Herzteile ausgelöst wurden (10). Da in manchen Fällen von Pulsus irregularis perpetuus aber grob anatomische Veränderungen an den Kranzgefäßen sich nicht nachweisen ließen, so sei nur darauf hingewiesen, daß dies den hier dargelegten Ansichten durchaus nicht widersprechen muß. Auch durch eine Überdehnung der Vorhöfe, wie sie gerade beim Pulsus irregularis perpetuus sehr häufig zu beobachten ist, kann die Wegsamkeit der in ihnen verlaufenden Äste der Kranzgefäße stark beeinträchtigt werden. Auch so kann es zu Ernährungsstörungen im Versorgungsgebiet dieser Gefäße kommen.

Überhaupt sei mit Bezug auf all das, was hier von gefäßbedingten Störungen der Herztätigkeit gesagt wurde, daran erinnert, daß außerordentlich starke Gefäßverengerungen auch auf nervöse Einflüsse hin stattfinden können, wobei sich dann nachträglich anatomische Veränderungen nicht nachweisen lassen werden, trotz etwa vorhandener, sehr deutlicher, klinischer Symptome. Dies gilt bekanntermaßen auch von den Coronargefäßen.

Ich habe es versucht, durch die vorliegenden Erörterungen eine Fülle im Tierversuch festgestellter Tatsachen und klinisch beobachteter Erscheinungen unter einem einheitlichen Gesichtspunkte zusammenzufassen; nämlich unter dem Gesichtspunkte, daß durch irgendeine Noxe ein Gefäßgebiet des Organismus in seiner normalen Leistung gestört wird und daß diese Störung den auslösenden Koeffizienten für eine Störung der Herztätigkeit bildet. Unter diesem Gesichtspunkte dürfte das Mannigfaltige und Wechselvolle im klinisch beobachtbaren Bilde der Herzstörungen bei Erkrankung gewisser Gefäßgebiete verständlich werden. Auch wird man unter diesem Gesichtspunkte, noch mehr als jetzt schon, geneigt sein, bei offenkundig nachweislichen Störungen der Herztätigkeit, wie z. B. den Extrasystolien, die zu dieser Erscheinung führenden Koeffizienten nicht nur im Herzen selber zu suchen. Vielleicht wird dann auch, wenigstens in einem oder dem anderen Falle, die Wahl einer zweckmäßigen Behandlungsweise von der Erkenntnis bestimmt werden können, daß es sich bei dem betreffenden Kranken um eine gefäßbedingte Störung der Herztätigkeit handelt.

VII. Die Chirurgie des Sympathicus.

Von

Max Kappis-Hannover.

Inhalt.

Literatur.

Abadie: Nature et traitement chirurgical du goître exophthalmique. Congr. franç. de chirurg., 10. session. Rev. de chirurg. 1896. Nr. 11.
— Section du sympathique cervical dans les formes graves du goître exophthalmique. La semaine méd. 1896. Nr. 53.
— Traitement chirurgical du goître exophthalmique. La France méd. 1898. Nr. 2.
— De la section du sympathique cervical. Indications therapeutiques. 12. Congr. de chirurg., Rev. de chirurg. 1898. Nr. 12.
— Des indications le l'ablation du ganglion cervical supérieur dans le glaucome. Clin. opht. 1901. Nr. 4.
— Sympathectomie péri-carotidienne. Presse méd. 1920. Nr. 62, p. 606/607.
Alexander: Med. Times, November 1881 und März 1882.
— The treatment of epilepsie. Edinburgh 1889.
Altland: Exstirpation des Ganglion cervicale suprem. nervi sympath. bei Glaukom. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 1. 1902.

Alvarez, Celestino: Neue Gesichtspunkte für die chirurgische Behandlung der Lungentuberkulose mittels thorakaler Sympathektomie. Semana méd. Jg. 27, Nr. 1402, S. 733—739. 1920. (Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 15, S. 30. 1922.)
— — Behandlung des Magengeschwürs mit Nervenblockierung und daraus sich ergebende Folgerungen für die Behandlung der Lungentuberkulose. Ref. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 15, S. 30. 1922.
Amat: L'épilepsie essentielle et son traitement par la sympathectomie. Bull. général thérap. 1899. Nr. 18.
Angelucci: Sur les altérations trophiques de l'oeil consécutives à l'exstirpation du ganglion cervical supérieur du sympathique chez les mammifères. Arch. ital. di biol. Vol. 20, p. 1. 1893. Ref. Schmidts Jahrb. Bd. 241.
Angillotti: Tecnica per gli interventi sul simpatico cervicale. La clin. med. 1900. Nr. 1.
Anschütz: Aussprache zum Vortrag König, 46. Dtsch. Chirurgenkongreß 1922.
Aoyagi: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 42, S. 176. 1911.
Asher und Flak: Zit. nach Reinhard.
Babinski und Heitz: Zit. nach Leriche.
Badulescu: Bilaterale sakrale Sympathektomie (Jonnescus Methode) in der Behandlung der inoperablen Uteruskrebse. Spitalul 1920. Nr. 4/5, S. 144 (Zentralorgan f. Chirurg.)
Balacescu: Die totale und bilaterale Resektion des Sympathicus cervicalis beim Morbus Basedowii (aus der chirurg. Univ.-Klinik des Herrn Prof. Dr. Jonnescu in Bukarest). Langenbecks Arch. Bd. 67, S. 59—139. 1902.
— Die totale und bilaterale Resektion des Halssympathicus bei Struma exophthalmica. Rev. de chirurg. 1901. Nr. 4.
— Resektion des oberen Halssympathicusganglion bei Neuralgia trigemini. Rev. di chirurg. 1902. Nr. 11—12, S. 562.
Ball, J. M.: Der Einfluß der Resektion des cervicalen Sympathicus auf die Atrophie des Nervus opticus, den Hydrophthalmus und Morbus Basedowii. Journ. of the Americ. med. assoc. 1904. Januar 30.
Ballarin und Munoz: Un cas de maladie de Basedow traité par sympathectomie cervicale bibatérale. Rev. de méd. et chirurg. pract. Madrid 1902.
Baracz: Vier Fälle von Kontinuitätsunterbindungen der Art. vertebralis bei Epilepsie. Wien. med. Wochenschr. 1887. Nr. 7.
Barjhoux: Des interventions sur le grand Sympathique cervical pour goîtreexophthalmique. Statistique de 30 malades opérés par Jaboulay. Thèse de Lyon 1911. Arch. prov. de chirurg. Tom. 12, p. 738. 1911.
Báron: Ungarischer Chirurgenkongreß 1923. Zentralbl. f. Chirurg. 1924. Nr. 6, S. 250.
Bauer: Prager med. Wochenschr. 1898. S. 289.
Baylіß: Innervation der Gefäße. Ergebn. d. Physiol. Bd. 5, S. 318. 1906.
Bérard: Traitement du goitre exophthalmique. Clinique Jg. 18, Nr. 17, S. 115—118. 1923.
Berberich und Hirsch: Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen. Med. Klinik 1923. Nr. 46, S. 1536. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 49, S. 2226.
Bernard, Claude: Recherches expérimentales sur le grand sympathique et spécialement sur l'influence, que la section de la nerf exerce sur la chaleur animale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1853.
Bernhardt: Zit. nach Odernatt.
Benda: Med. Klinik 1923. Nr. 24, S. 846.
Beveridge: Nach Reith.
Bichat: La sympathectomie dans le traitement du glaucome. Nancy 1901.
Bidder: Zentralbl. f. Chirurg. 1874. Nr. 7.
Bilancioni, Guglielmo e Eugenio Tarantelli: Laringe e simpatico. Nota preliminare sull' innervazione simpatico della laringe. Arch. ital. di otol., rinol. e laringol. Bd. 33, H. 6, S. 321—339. 1922. (Zentralorgan f. Chirurg.)
Billet: Traitement des troubles vasomoteurs. Arch. de méd. milit. 1921. S. 483.
Binswanger: Die Epilepsie. Wien 1899. S. 384.
Boccardi e Tria: Ricerche istologiche sui centri nervosi encefalici dopo la resecione del simpatico. Atti d. R. accad. med.-chirurg. di Napoli 1899. Nr. 2.

Bodart: Zit. nach Klose.
Bogdanik: Sympathicusresektion bei genuiner Epilepsie. Wien. med. Presse 1893. Nr. 15, S. 561 u. Nr. 16, S. 604.
Boisson: Interventions sur le sympathique cervical. Thèse de Paris 1898.
Bonnet: Zit. nach Leriche.
Bonniot: Zit. nach Leriche.
Böwing: Störungen der Gefäßfunktion, der Schweißabsonderung, der Piloarrektion und der Trophik nach organischen Nervenschädigungen. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 46, S. 2117.
Borchard, A.: Zur chirurgischen Behandlung der Angina pectoris. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 127, S. 212. 1923.
Bourneville: Suites eloignées du traitement chirurgical de l'epilepsie. Angers 1898.
Bräucker: Die Nerven der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Anat. Anz. Bd. 56, S. 225. 1922.
— Die Nerven der Schilddrüse, der Epithelkörperchen und des Thymus. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 23, S. 1074.
Bradford und Dean: Zit. nach Läwen.
Braizeff: Zur Frage der chirurgischen Behandlung der Kausalgien. Med. Journ. Jg. 1, Nr. 10/12, S. 684—691. 1921. (Zentralorgan f. Chirurg.)
Braun: Über die Resektion des Halssympathicus bei Epilepsie. v. Langenbecks Arch. Bd. 64. 1901.
Braun, W.: Nervendurchschneidung zur Bekämpfung schwerer Reizzustände des Magens. Zentralbl. f. Chirurg. 1921. Nr. 29, S. 1038.
Breslauer: Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach der Nervenverletzung. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 150, S. 50. 1919.
Brown-Séquard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1872.
Brüning: Eine neue Erklärung für die Entstehung und Heilung trophischer Geschwüre nach Nervendurchtrennung. Zentralbl. f. Chirurg. 1920. S. 1433.
— Zur Frage der Entstehung und Heilung trophischer Geschwüre nach Nervendurchtrennung. (Erwiderung auf den Artikel von Lehmann im Zentralbl. f. Chirurg. 1921. Nr. 9.) Zentralbl. f. Chirurg. 1921. Nr. 13, S. 824.
— Arch f. klin. Chirurg. Bd. 117, S. 30. 1921.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 47, S. 1572.
— 46. Chirurg. Kongr. 1922 (Aussprache zum Vortrag König). Klin. Wochenschr. 1922. S. 729 u. 1694.
— Weitere Erfahrungen über den Sympathicus. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 41, S. 1872.
— Die operative Behandlung der Angina pectoris durch Exstirpation des Hals-Brustsympathicus und Bemerkungen über die operative Behandlung der abnormen Blutdrucksteigerung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 777.
— Trophische Funktion der sympathischen Nerven. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 2, S. 65.
— Die operative Behandlung angiospastischer Zustände, insbesondere der Angina pectoris. Dtsch. Chirurg.-Kongr. 1923.
— Über Dauererfolge und Mißerfolge der periarteriellen Sympathektomie, insbesondere über ihre Ausführung bei der arteriosklerotischen Gangrän. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 20, S. 923.
— Über Operationen an den Herznerven bei Angina pectoris. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 20, S. 945.
— Zur Technik der kombinierten Resektionsmethode sämtlicher sympathischen Nervenbahnen am Halse. Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 27, S. 1056.
— Vagus und Sympathicus. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 50, S. 2272.
— und Stahl: Über die physiologische Wirkung der Exstirpation des periarteriellen sympathischen Nervengeflechts (periarterielle Sympathektomie). Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 28, S. 1402—1403.
— — 2. Mitteilung. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 28, S. 1298—1300.
— und Forster: Die periarterielle Sympathektomie in der Behandlung der vasomotorisch-trophischen Neurosen. Zentralbl. f. Chirurg. 1922. Nr. 25, S. 913—915.
Bürger: Thromboangitis obliterans. Americ. journ. of the med. sciences. Oct. 1908.

Burghard: Three cases in which the superior cervical ganglion of the sympathetic was removed, with remarks upon the operation. Brit. med. journ. Oct. 20. 1900.
Butoianu und Stoian: Periarterielle Sympathektomie. Rev. sanit. milit. Jg. 21, Nr. 11/12, S. 24—51. 1922. (Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 274. 1923.)
Cade und Leriche: Klinische, pathogenetische und therapeutische Studie über die gastrischen Krisen bei der Tabes dorsalis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 121, S. 41. 1913.
Calandra: La simpatectomia vasale nella gangrena presenile. Ann. ital. di chirurg. Jg. 1, H. 10/12, S. 891/893. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Callander, Latimer: A surgical study of arterial decortication. California state journ. of med. Vol. 20, Nr. 10, p. 346. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
— Arterial decortication. Ann. of surg. Vol. 77, Nr. 1, p. 15—29. 1923 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Cannon: Zit. nach Muller.
— and Smith: New evidence of thyroid secretion following stimulation of the cervical sympathetic. Transact. of the Americ. assoc. of phys. Vol. 36, p. 382—383. 1921.
Carter: On causalgia and allied painful conditions due to lesions of peripheric nerves. Journ. of neurol. a. psychopathol. Vol. 3, Nr. 9, p. 1—38. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Casagli: Über die sekretorische Funktion der Epithelzellen der Schilddrüse in Beziehung zur Resektion und Exzision des Sympathicus. Il Policlinico Mai 1909.
Casale und Alexander: Zit. nach Nasi.
Caselli: La Chirurgia del simpatico. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. 1900. Nr. 1.
Cassirer: Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Verlag: S. Karger 1912.
Cassirer - Borchardt: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 6, S. 276.
Cattaneo: La simpatectomia cervicale nella cura di glaucoma. Boll. d. scienze med., Bologna 1900.
Cavazzani: La simpatectomia addominale nelle forme isteroidi. Supplemento al Policlinico 1899. Nr. 4.
— La cura della nevralgia del trigemino colla resezione del ganglio simpatico cervicale superiore. Riv. Veneta di scienze med. 1900.
— Contributo alla cura delle nevralgie del trigemino colla resezione del simpatico cervicale. Gazz. degli ospedali e delle clin. 1902. Nr. 8.
— Sur deux cas de névralgie faciale traités avec succès par la résection du ganglion cervical supérieur du sympathique. Travaux de neur. chir. 1902. Nr. 2.
— Un caso di resezione del simpatico cervicale per affezione dolorosa dell' arto superiore (acinesia algera). Clin. chirurg. 1902. Nr. 5.
Cechanowicz: Über den Einfluß der Durchschneidung des Halssympathicus auf die Veränderungen des äußeren Ohres bei Kaninchen und Hunden. Inaug.-Diss. Petersburg. Ref. Dermatol. Zentralbl. Bd. 1. 1897.
Chalier: Le traitement de la maladie de Basedow par les opérations dirigées sur le sympathique cervical. Statistique de M. le prof. Jaboulay. Lyon chirurg. Tom. VI, p. 8, 173, 225, 555. 1911.
— Résultat éloigné après 14 ans de la sympathectomie cervic. bilatér. chez une basédowienne. Soc. nat. med. Lyon. 20 Mars 1911. Lyon méd. Tom. 23, p. 1006. 1911.
— Operation am Halsteile des Sympathicus bei Morbus Basedowii 25. franz. Chirurg.-Kongr. Paris 7.—12. Oktober 1912. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 52, S. 2902.
— Résultats des interventions dirigées sur le sympathique cervical dans les maladies de Basedow, selon la méthode du professeur Jaboulay. Prov. méd. 1913. Nr. 1.
Charcot: Zit. nach Sattler.
Chastenet de Géry: La cause et le traitement préventif du Sphacèle postopératoire dans les gangrènes séniles. Gaz. des hop. civ. et milit. Sept. 27 et 29 1921. Nr. 76, p. 1205.
Chaton: A propos de sept sympathectomies périfémorales. Rev. méd. de l'est. Tom. 51, Nr. 10, p. 327—335. 1923 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Chiari: Zentralbl. f. Chirurg. 1922. S. 1833.
Chipault: Résection du sympathique cervical. XIII. intern. med. Kongreß zu Paris vom 2.—9. August 1900. Sektion für Chirurgie.

Chipault: Sur le traitement chirurgical de la névralgie faciale. Indépendance méd. 1901. Nr. 25.
— L'élongation trophique. (Cure radicale des maux perforants, ulcères variqueux etc. par l'élongation des nerfs.) Monographies cliniques sur les questions nouvelles en méd., en chirurg., en biol. Nr. 33. Paris: Masson et Cie.
— Gaz. des hop. civ. et milit. 1898. Nr. 45, p. 416 und Zentralbl. f. Chirurg. 1900. S. 1213.
Christen: Die dynamische Pulsuntersuchung. Leipzig: Vogel, 1914.
Cimeroni: Sull' influenza della resezione del simpatico cervicale sul decorro e gli esiti della trigemino-cheratite. Regio acad. med. di Roma 1907.
Codina: Eine neue Operationsmethode zur Heilung der Lungentuberkulose. Rev. de méd. chirurg. Madrid 1913. Nr. 1258.
Coffey and Brown: The Surgical Treatment of Angina pectoris. Arch. of internal med. 1923. S. 200.
Combemale et Gaudier: Un cas de goître exophthalmique; action de la sympathicotomie sur l'exorbitisme et sur la tachycardie. Gaz. hebdom. 1898. Nr. 33.
Curtis: Thyroidectomy and sympathectomy for exophthalmic goître. Ann. of surg. 1903. Augustheft.
— Results of the surgical treatment in exophthalmic goître. Med. News 1905. Oct. 7, p. 712.
Cutler: Excision of the superior cervical ganglion of the sympathetic for simple glaucoma. Med. News 28. I. 1905.
— and Gibson: Removal of the superior cervical ganglion for the relief of glaucoma, with report of a case. Ann. of surg. 1902. Septemberheft.
v. Czyhlarz und Helbing: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen von Nervenläsionen zu Gefäßveränderungen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 8. 1897.
— — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen von Nervenläsionen zu Gefäßveränderungen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 1898. Antwort auf den Artikel von Fränkel.
Cyon: Die Nerven des Herzens. Übersetzt von Heusner. Berlin: Julius Springer. 1907.
Danilewski: Zur Frage über den Einfluß der aktiven Hyperämie auf Entzündungsprozesse. Wratsch 1882. Ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1883. S. 214.
Darte et Morat: Zit. nach Leriche.
Delagénière: Deux observations de résection du sympathique cervical pour névralgie faciale rebelle. Travaux de Neurol. chirurg. 1901. Nr. 2.
Delbet, P. et O. Mocquot: Trois interventions pour crises gastriques du tabes. Bull. et mém. de la soc. de chirurg. de Paris 1913. p. 821.
Déjérine: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Januar 1899.
Delore und Lenormant: Traitement chirurgical du goître exophthalmique (Franz. Chirurg.-Kongr. 1910.) Rev. de chirurg. 1910. p. 1015.
Demetrian, C: Die Sympathektomie in der Behandlung der Gesichtsneuralgie. Diss. Bukarest 1906. Ref. in Spitalul. Nr. 14, p. 332.
Deaver: The surgical treatment of exophthalmie goître. Ann. of surg. 1903. Augustheft.
Depage et Schape: Résection du sympathique cervical. Bruxelles 1898.
Deschamps: Gaz. méd. belg. 1899. Nr. 22.
Desenyer: Zit. nach Leriche.
Dodd: Bilateral resection of the superior cervical ganglion of the sympathic for glaucoma. Lancet 1900. Oct. 13.
— Resection of the superior cervical ganglion of the sympathic for glaucoma and its results. The Lancet 1901. March 23.
Donath: Der Wert der Resektion des Halssympathicus bei genuiner Epilepsie. Wien. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 16, S. 383.
Dorr: Glaucoma inflammatoire et hémorragique guéri par la sympathectomie. Lyon méd. 1900. Nr. 48.
Drevermann: Zur operativen Behandlung trophischer Störungen mit der periarteriellen Sympathektomie. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 45, S. 1358.
Drummond: Brit. med. journ. 13. Juni 1908.

Ducceschi: Système nerveux sympathique et tonus musculaire. Arch. internat. de physiol. Tom. 20, H. 3, p. 331—339. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Dufour: Zit. nach Leriche.
Durand: Résection partielle du sympathique cervical dans un cas de goître exophthalmique. Disposition de l'agitation des tremblements et de la tachycardie. La prov. méd. 1898. Nr. 23.
Economo: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 6, S. 276.
Edmunds: Med. News 1895.
Eiselsberg: Zit. nach Leriche.
Ekhard: Zur Frage über den Nerveneinfluß des N. sympathicus auf das Gesichtsorgan. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1873.
Elösser: Leg ulcer. Surg. clin. of North America Vol. 2, Nr. 2, p. 537. 1922.
Elving: Om Periarteriel Sympathectomi. Finska läkaresällskapets handlinger Bd. 65, S. 422. 1923.
Enderlen: Zentralbl. f. Chirurg. 1922. Nr. 45, S. 1833.
Eppinger und Hofer: Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 18, S. 334.
— — Zur Pathogenese und Therapie der Angina pectoris. Therapie d. Gegenw. 1923. 5. Heft, S. 166.
Ettinger: Die Behandlung der Migräne durch die Sympathectomia cervico-thoracica. Rev. de chirurg. 1902. Nr. 8, S. 2. Spitalul Nr. 20.
Eugling: Zit. nach Wiedhopf.
Exner: Ein neues Operationsverfahren bei tabischen Krisen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 111, S. 576. 1911.
— Die Vagotomie bei gastrischen Krisen. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 42.
Fabris: Simpatectomia bilaterale per glaucoma. Gaz. degli ospedali 1902. Nr. 36.
Fage: L'exentération de l'oeil et l'ophthalmie sympathique. Arch. d'ophtalmol. Tom. 38, Nr. 7, p. 391—395. 1921.
Falcone: Sulla simpatectomia cervicale. L'Arte méd. 1900. Nr. 23.
Faure: Du traitement, du goître exophthalmique par la section, la résection partielle on totale du grand sympathique cervical. Bull. de la soc. de chirurg., 26. Oct. 1898.
Finkelstein: Der Nervus depressor beim Menschen, Kaninchen, Hunde, bei der Katze und dem Pferd. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abteil., 1880. S. 245.
Florescu: Einige Beobachtungen über einen Fall periarterieller Sympathektomie. Chigul med. Jg. 3, Nr. 9/10, S. 279. 1922.
Forster: Med. Klinik 1923. Nr. 24, S. 846.
— Behandlung der Epilepsie durch Sympathektomie. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 34/35, S. 1114.
Foschini, Giovanni: Simpatectomie utero-ovariche. Gaz. degli ospedali e delle clin. 1904. Nr. 112.
François-Frank: Signification physiologique de la résection du sympathique dans la maladie de Basedow, l'épilepsie, l'idiotie et de glaucome. Bull. de l'acad. de méd. 1899. Nr. 22.
Fränkel: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 9. 1898.
— Über neurotische Angiosklerose. Wien. klin. Wochenschr. 1896.
Frey: Die Hypertonie als Reflexvorgang. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 40, S. 1186.
Friedberg: Die pharmakologische Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 20, S. 173. 1921.
Garampazzi: Note sulla chirurgia speciale del simpatico. Il Morgagni 1901, Bd. 7.
Garré: Zit. nach Klose und Hellwig.
Gayet: Un procédé nouveau de traitement chirurgical du goître exophthalmique; la section du sympathique cervical. Lyon méd. 1896. Nr. 30.
v. Gaza: Über paravertebrale Neurektomie des Grenzstrangs und paravertebrale Injektionstherapie. Klin. Wochenschr. 1924. (Vorgetr. auf der Altonaer Sitzung der Nordwestdeutschen Chirurgenvereinigung vom 4/5. 1. 1924.)
Gérard-Marchant et Abadie: Goître exophthalmique traité par la résection des deux sympathiques cervicaux. Presse méd. 1897. Nr. 54.
Gigon und Ludwig: Der Einfluß des Depressors auf den Herzmuskel. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 268. 1912.

Gilbert et Coury: La thrombo-angéite oblitérante non syphilitic (arteritis obliterans of Hebrews). Paris méd. Jg. 12, Nr. 26, S. 13—23. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Glaser, s. Müller: Das vegetative Nervensystem.
Goltz: Zit. nach Odermatt.
Gomoiu: Vier Fälle von sakraler Sympathektomie wegen Schmerzen beim inoperablen Uteruskrebs. Spitalul 1920, Nr. 1/2, S. 73. 1920 (Zentralorgan f. Chirurg.).
— Chirurgie des Sympathicus. Spitalul. Jg. 41, Nr. 2, S. 54/56. 1921 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Gräfe: Zit. nach Sattler.
Graf: Die Trepanation bei der traumatischen Jacksonschen Epilepsie. Arch. f. klin. Chirurg. 1898. S. 591.
Guillemin: A propos de la sympathectomie périartérielle. Résultats éloignés. Rev. méd. de l'est Tom. 51, Nr. 10, p. 335—345. 1923 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Guleke: Die Förstersche Operation. Kritisches Übersichtsreferat. Münch. med. Wochenschrift 1912. Nr. 31 u. 32.
— Zur Technik der Försterschen Operation. Zentralbl. f. Chirurg. 1910. Nr. 36, S. 1190.
Gundermann: Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 19, S. 772
— Über die Behandlung peripherer Röntgenulcera mittels periarterieller Sympathektomie. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 129, S. 231.
— Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 38, S. 1460.
Hahn: Erfahrungen mit der Sympathektomie. Bresl. Chirurg. Ges. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 1, S. 42.
— Experimentelle permanente Sympathicusreizung. Med. Sektion der Schlesischen Ges. f. vaterländische Kultur, 28. Juli 1922. Klin. Wochenschr. Jg. 1. Nr. 42, S. 2115. 1922.
Halewhite: Journ. of physiol. Bd. 10, H. 5. 1890.
Hallion: Zit. nach Leriche.
Halsted, Albert and Frederick Christopher: Periarterial sympathectomy. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, Nr. 3, p. 173—175. 1923.
Handley: Peri-arterial injection of alcohol in the treatment of senile gangrene (Preliminary communication). Lancet Vol. 203, Nr. 4, p. 173—175. 1922.
Hartley: Thyroidectomy for exophthalmic goitre. Ann. of surg. 1905. Juliheft.
Herescu: Zit. nach Gomoiu.
Heß: Die Regulierung des peripheren Kreislaufes. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 23, S. 1. 1923.
Higier: Behandlung vasomotorischer und trophischer Störungen mit Sympathectomia periarterialis. Polska gazeta lekarska Jg. 1, Nr. 50, S. 930—931. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
— Vasomotorisch-trophische Störungen und deren Heilung mittels periarterieller Sympathektomie. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 24, S. 1208.
— Zur Frage der therapeutischen periarteriellen Sympathektomie bei neurovaskulären Erkrankungen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 75, H. 1/3, S. 9—10. 1922.
— Zur Klinik der angiosklerotischen paroxysmalen Myasthenie (Claudication intermittente Charcots) und der sogenannten spontanen Gangrän. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 19, S. 438. 1901.
Hirsch: Über einen Fall von Medianus-Verletzung mit seltenen trophischen Störungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 20, S. 209.
Hofer: s. Eppinger.
Hoffmann: Aussprachebemerkung zum Vortrag Naegeli. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen Bd. 31, H. 2/3, S. 314. 1923.
Hohlbaum: Naturforscher- und Ärzteversammlung Leipzig 1922. Mitteldtsch. Chirurgenvereinigung Leipzig, 10. Juni 1923; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chriurg. Bd. 37, H. 2, S. 163. 1923.
Hopfengärtner: Diss. Würzburg 1890.
Hopkins: Preliminary report of bilateral excision of the superior and middle cervical sympathetic ganglia in five cases of epilepsy. New York and Philadelphia med. journ. 1904. Nr. 10.
Horn: Über periarterielle Sympathektomie bei Sklerodermie. Zentralbl. f. Chirurg. Jg. 50, Nr. 21, S. 831—833. 1923.

Horn: Beiträge zum Wert der Sympathicusresektion gegen Glaukom. Wien. klin. Wochenschrift 1902. Nr. 36.
Horsley, Shelton: Excision of the cervical sympathetic ganglion for exophthalmic goître. Ann. of surg. 1901. Aprilheft.
Hotz: s. Odermatt.
Jaboulay: La régéneration du goître extirpé dans la maladie de Basedow et la section du sympathique cervical dans cette maladie. Lyon méd. 1896. Nr. 12.
— Double section du sympathique cervical pour un goître exophthalmique. Soc. nation. de médecine de Lyon. Lyon méd. 1896. Nr. 31.
— Le traitement du goître exophthalmique par la section ou la résection du sympathique cervical. Gaz. hebd. 1897. Nr. 60.
— La méthode et les procédés de traitement du goître exophthalmique par la section du sympathique cervical. Lyon méd. 1898. Nr. 44.
— Le traitement du goître exophthalmique par la section ou la résection du sympathique cervical. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1897. Nr. 85.
— Le traitement du goître exophthalmique par la section sympathique cervical. Presse méd. 1898. Nr. 14.
— Sur le traitement de l'épilepsie par la sympathectomie. Rev. de méd. 1899. Nr. 1, S. 1.
— Le traitement de quelques troubles trophiques du pied et le la jambe par la dénudation de l'artère fémorale et la destruction des nerfs vasculaires. Lyon méd. 6 Août 1899.
— Chirurgie du grand sympathique, Storck, éditeur, Lyon 1900.
— Goître avec paralysie du sympathique cervical. Soc. nat. de méd. Lyon, 19. Juin 1911.
— Crises gastriques du tabes, élongation du plexus solaire, gastro-entérostomie. Lyon méd. 1912. Nr. 35, p. 351.
— et Chalier: Les résultats éloignés des interventions sur le sympathique cervical dans la maladie de Basedow (31 observat. personnelles). Soc. méd. hop. Lyon, 9. Mai 1911. Lyon méd. Tom. 36, p. 501.
— et Lannois: Traitement de l'épilepsie par la réséction du sympathique. Rev. de méd. Janvier 1899.
Jaksch: Die Neurotomie des Sympathicus und ihr Einfluß auf die Epilepsie. Wien. med. Wochenschr. 1892. Nr. 16.
Jean: Les nerfs splanchniques au point de vue chirurgical. Arch. de méd. et pharm. nav. Tom. 111, Nr. 4, p. 292—362. 1921.
Jeanneney: Behandlung der Gangrän der unteren Extremität arteriellen Ursprungs. Arch. de med., cirurg. y especialid. Vol. 10, Nr. 2, p. 56—64. 1923 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Jegorow: Aussprache zum Vortrag Oppel. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 281.
Jenckel: Nordwestdeutsche Chirurgenvereinigung, Altona, 4. Mai 1924.
Jennet: Contribution à l'étude du traitement du goître exophthalmique par la section ou résection du sympathique cervical. Thèse de Paris 1897/98.
Jianu: Die Sektion und die unilaterale und bilaterale Resektion des Vagosympathicus (3 Fälle bei Hunden). Spitalul 1904. Nr. 5—6, S. 123 mit 4 Fig.
— Note über die bilaterale und simultane Resektion des Vagosympathicus am Hunde. Spitalul 1904. Nr. 19—20, S. 522.
— Note über die Transplantation des Vagosympathicus am Hunde. Rev. de chirurg. 1904. Nr. 11—12, S. 542.
— Beiträge zur Sympathicuschirurgie. Spitalul Jg. 41, Nr. 10, S. 312. 1921. (Zentralorgan f. Chirurg.)
Johnston: Journ. of mental science 1884. p. 521.
Jonnescu: Totale und beiderseitige Resektion des Nervus sympathicus cervicalis behufs Behandlung des Morbus Basedowii und der Epilepsie. Zentralbl. f. Chirurg. 1897. Nr. 2.
— Totale und beiderseitige Resektion des Halssympathicus zur Behandlung der Exophthalmie bei Kropf und der Epilepsie. Kongreß Moskau. Zentralbl. f. Chirurg. 1897. Nr. 39.
— Die Resektion des Halssympathicus in der Behandlung der Epilepsie des Morbus Basedowii und des Glaukoms. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1898. Nr. 46.
— Resektion des Halssympathicus. Zentralbl. f. Chirurg. 1900. Nr. 48.

Jonnescu: Résections du sympathique cervical. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1900. Nr. 94.
— La résection du sympathique cervical. XIII. intern. med. Kongreß zu Paris am 2. bis 9. August 1900. Sektion f. Chirurg.
— Die Resektion des Sakralsympathicus. Rev. de chirurg. 1903. Nr. 1.
— Die Resektion des Sakralsympathicus. Rev. de chirurg. 1902. Nr. 7—8. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 37.
— Das tardive Resultat in 2 Fällen von essentieller Epilepsie mit bilateraler und totaler Resektion des Sympathicus cervicalis. Rev. de chirurg. 1902. Nr. 6, S. 275.
— Angine de poitrine guérie par la résection du sympathique cervico-thoracique. Bull. de l'acad. de méd. Paris Tom. 84, p. 93. 1920.
— Le traitement chirurgical de l'angine de poitrine. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 86, p. 67. and 208. 1921.
— Behandlung der Angina pectoris durch die Resektion des cervico-thorakalen Teils des Nervus sympathicus. Progr. de la clin. Jg. 10, Nr. 123, S. 318—319. 1922.
— La résection du sympathique cervico-thoracique; technique opératoire. (Cervicothorakale Sympathicusresektion.) Presse méd. Jg. 30, Nr. 33, S. 353—357. 1922.
— La résection du sympathique dans l'angine de poitrine. Presse méd. Jg. 31, Nr. 46, S. 517. 1923.
— und Floresco: Journ. de la physiol. de l'homme et des animaux Tom. 4, p. 845. 1902.
Jores: Über das Verhalten der Blutgefäße im Gebiete durchschnittener vasomotorischer Nerven. Beitr. z. physiol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 32, S. 146. 1902.
Juvara: Technique des interventions sur les sympathiques cervicaux. Presse méd. 1899. Nr. 73.
Kagan: Von der Behandlung der spontanen Gangrän. Russischer Chirurg.-Kongreß 1922. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 285. 1923.
Kamnitzer: Die operative Behandlung der Angina pectoris durch Exstirpation des Hals-Brustsympathicus. Therapie d. Gegenw. 1923. Nr. 6, S. 234.
Kappis: Diskussionsbemerkungen zu „Das Schmerzproblem der Eingeweide. Dtsch. Chirurg.-Kongr. 1922. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 121.
— Über Ursache und Behandlung des Malum perforans. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 52, S. 2558.
— Weitere Erfahrungen mit der periarteriellen Sympathektomie. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 31, S. 1441.
— und Gerlach: Die differentialdiagnostische Bedeutung der paravertebralen Novocaineinspritzung. Med. Klin. 1923. Nr. 35, S. 1184.
Kazem-Beck: Beiträge zur Innervation des Herzens. Arch. f. mikroskop. Anat. 1888.
Kirner: Über Neuromexcision bei trophischem Fingergeschwür. Zentralbl. f. Chirurg. 1921. Nr. 22, S. 790.
Klincke: Zit. nach Klose und Hellwig.
Klose und Hellwig: Ist die Resektion des Halssympathicus eine zielbewußte Basedowoperation? Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 14, S. 627.
Klug: Über die periarterielle Sympathektomie. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 39, S. 1252.
Knight: Boston med. a surg. journ. 1868.
Köben: Zit. nach Klose.
Kocher: Über einige Bedingungen objektiver Heilung der Epilepsie. Zentralbl. f. Chirurg. 1899. S. 40.
Köster und Tschmermak: Über Ursprung und Endigung des N. depressor und N. laryngeus superior beim Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., Anat. Abteilung. Suppl. 1902. S. 255.
— — Über den Nervus depressor als Reflexnerv der Aorta. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93, S. 23. 1902.
Kotzareff: Résection partielle du tronc droit du grand sympathique cervical pour hyperidrose unilaterale du même côté. Schweiz. Rundschau Bd. 21, Nr. 51, S. 601—605. 1921.
Kramer und Todd: Zit. nach Muller.
Kreibich: Zur Angioneurosenfrage. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 8, S. 337—338.

Kreidmann: Anatomische Untersuchungen über den Nervus depressor beim Menschen und Hunde. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., Anat. Abteilung 1878. S. 405.
Kreuter: Gefäßschädigung nach periarterieller Sympathektomie. Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 46/47, S. 1685.
Kulenkampff: Über die operative Behandlung angiospastischer Zustände und anderer Ernährungsstörungen. Med. Ges. Zwickau. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2455.
Kümmell: Zur operativen Behandlung der Epilepsie. Dtsch. med. Wochenschr. 1892 Nr. 23, S. 526.
— Über Sympathektomie bei Raynaud, Hundertjahrfeier dtsch. Naturforscher u. Ärzte Leipzig 1922. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 19, H. 9, S. 419.
— Die operative Heilung des Asthma bronchiale. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 40, S. 1825.
— Zur chirurgischen Behandlung des Asthma bronchiale. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 127, S. 716. 1923.
Kümmell jr.: Beobachtungen und Erfahrungen an 52 Sympathektomien. Zentralb. f. Chirurg. 1923. Nr. 38, S. 1434.
Küttner: Doppelseitige Vagotomie wegen gastrischer Krisen. Zentralbl. f. Chirurg. 1912. Nr. 12, S. 390.
— Resektion der Vaguswurzel an der Medulla oblongata. Zentralbl. f. Chirurg. 1913. Nr. 38, S. 1486.
— Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 42, S. 2114.
— Aussprache zum Vortrag Weil. Breslauer chirurg. Ges. 16. 1. 1922. Zentralbl. f. Chirurg. 1922. Nr. 15, S. 526.
Kylin: Über die essentielle Hypertonie als Teilsymptom einer funktionellen Krankheit. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 45, S. 2064.
Laborde: Sur l'ablation du sympathique cervical dans l'épilepsie experimentale. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1898. Nr. 137. 1 Décembre 1898.
— Sur la section du sympathique dans l'épilepsie experimentale. Bull. de l'acad. de méd. 1899. Nr. 40.
— Epilepsie et résection experimentale du sympathique. Soc. de biol. La semaine méd. 1899, Nr. 50.
Laignet-Lavastine: Définition du Sympathique. Gaz. des hôp. civ. et milit. Nr. 71, p. 1157.
Langendorff: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1900, Nr. 38, S. 129.
Langley: Zit. nach Wiedhopf.
Lapinsky: Studien über die lokale Blutzirkulation im Bereiche gelähmter Nerven. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1899, Physiol. Abteilung, Suppl., S. 477.
— Zur Frage von der Degeneration der Gefäße bei Läsion des Nervus sympathicus. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 16. 1900.
— Über die Gefäßinnervation der Hundepfote. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 65, S. 623. 1905.
— Zur Frage über die Beteiligung der Nervenstämme der hinteren Extremtäten an der vasomotorischen Innervation der distalen Gebiete derselben. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 183, S. 1. 1906.
Lasalla: Goître exophthalmique. Thèse de Montpellier 1898.
Latarjet: Zit. nach Leriche.
Läwen: Die Anwendung der Nervendurchfrierung nach W. Trendelenburg bei Amputationen und die Operationen traumatischer Neurome. Zentralbl. f. Chirurg. 1919. S. 626 und Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chirurg. 1920.
— Vereisung des Ischiadicus und Saphenus bei angiospastischen Schmerzzuständen der unteren Extremität. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 11, S. 389.
— Über segmentäre Schmerzaufhebung durch paravertebrale Novocaininjektionen zur Differentialdiagnose intraabdominaler Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 40, S. 1423.
— Weitere Erfahrungen über paravertebrale Schmerzaufhebung. Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 12, S. 461.
— Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 19, S. 773.

Lehman, Edwin: Peri-arterial sympathectomy. An experimental study. Ann. of surg. Tom. 77, Nr. 1, p. 30—37. 1923 (Zentralorgan f. Chirurg.).

Lehmann, W.: Zur Frage der neurotischen Knochenatrophie nach Nervenschüssen. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 107, S. 605. 1917.

— Beiträge zur Kenntnis der sekretorischen und vasomotorisch-trophischen Störungen nach Nervenschüssen. Med. Klinik 1917. Nr. 26, S. 629.

— Die Chirurgie der peripheren Nervenverletzungen. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1922.

— Zu dem Artikel „Eine neue Erklärung für die Entstehung und Heilung trophischer Geschwüre nach Nervendurchtrennung" von Brüning. Zentralbl. f. Chirurg. 1921. Nr. 9, S. 307.

Lehmann: Periarterielle Sympathektomie an der Arteria femoralis. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2019.

Leriche, René: Elongation du plexus solaire pour crises gastriques tabétiques. Soc. de chirurg. de Lyon, 19 Déc. 1912. Lyon méd. 1913. Tom. 12, p. 624.

— De l'élongation et de la section des nerfs perivasculaires dans certains syndromes douloureux d'origine artérielle et dans quelques troubles trophiques. Lyon chirurg. Tom. 10, Nr. 4, p. 378—382. 1913.

— Dehnung des Plexus solaris wegen tabischer gastrischer Krisen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 122, S. 159. 1914.

— De la causalgie énvisagée comme une Névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux peri-arteriels. Presse méd. 20 Avril 1916. Nr. 33.

— Communication à la soc. de neurol., séance du 6 Janvier 1916. Rev. neurol. Nr. 1, Janvier 1916. S. 149.

— Contracture réflexe de la main et des doigts (type Babinski - Froment). Amélioration considérable par excision des plexus sympathiques de l'artère humérale. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 29 Novembre 1916. p. 2773.

— De la réaction vaso-dilatatrice consecutive à la résection d'un segment artériel oblitéré. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 3 Février 1917.

— Influence de la sympathectomie périartérielle ou de la résection d'un segment artériel oblitére sur la contraction volontaire des muscles. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 17 Février 1917.

— De l'action de la sympathectomie périartérielle sur la circulation périphérique. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, Février 1917.

— Résultats de la sympathectomie périartérielle sur le traitement des troubles nerveux post-traumatiques. Lyon chirurg. Juillet 1917. Nr. 7, p. 754.

— Du syndrome sympathique consécutif à certaines oblitérations artérielles traumatiques et de son traitement par la sympathectomie périphérique. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 31 Janvier 1917. p. 310.

— De la sympathectomie périartérielle et de ses résultats. Presse méd. 10 Septembre 1917. Nr. 50.

— Note sur la causalgie et sur son traitement. Lyon chirurg. Septembre 1919. p. 531.

— Rôle du sympathique périveineux dans la production de l'eczéma variqueux. Lyon chirurg. Novembre 1919. p. 651.

— Traitement de la Lagophtalmie permanente dans la Paralysie faciale définitive par la section du sympathique cervical. Presse méd. 17 Avril 1919. Nr. 22.

— Adaption fonctionnelle des artères liées à l'étude nouvelle de leur territoire de distribution et conséquences thérapeutiques de cette notion. Bull. de la soc. de chirurg., séance de 28 Janvier 1920. p. 142.

— Étude de la circulation capillaire chez l'homme pendant l'excitation des nerfs sympathiques périartériels et la ligature des artères. Lyon chirurg., Novembre 1920. p. 703.

— Quelques faits de physiologie pathologique touchant l'épilepsie jacksonienne consécutive aux blessures de guerre. Presse méd. 15 Septembre 1920. Nr. 66.

— Recherches sur les ulcérations trophiques après blessures des membres. Lyon méd. Mars 1920. Nr. 5, p. 214.

— Des effets de la Sympathectomie péricarotidienne interne chez l'homme. Presse méd. 15 Mai 1920. Nr. 31.

Leriche, René: Traitement de certaines ulcérations spontanées des moignons par la sympathectomie périartérielle. Presse méd. 27 Octobre 1920. Nr. 78.
— Effets de la sympathectomie périthyroidienne supérieure. Lyon chirurg. Tom. 17, Nr. 1, p. 109. Janvier 1920.
— Trépanation pour méningite séreuse enkystée après sympathectomie péricarotidienne dans un but d'hémostase. Soc. de chirurg. de Lyon, séance du 19 Février 1920. Lyon chirurg. Mai 1920. p. 392.
— Traitement par la sympathectomie périartérielle de la douleur prémonitoire de la gangrène dans l'endartérite oblitérante. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 20 Avril 1921. p. 536.
— Des différents types de moignons douloureux et des opération applicables à chacun d'eux. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 11 Mai 1921. p. 662.
— Sur les causes d'échec de la sympathectomie périartérielle. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 19 Octobre 1921. p. 1111.
— Essai de traitement du kraurosis vulvae par la sympathectomie de l'artère hypogatrique. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 26 Octobre 1921. p. 1151.
— Some researches on the periarterial sympathicus. Ann. of surg., October 1921. p. 385.
— De l'action de la sympathectomie périartérielle sur les ulcérations trophiques et de ses indications en pareil cas. Journ. de méd. et de Chir., 10 Novembre 1921.
— Position de la question des oblitérations artérielles localisées au point de vue clinique et thérapeutique. Soc. de chirurg. de Lyon, séance du 12 Mai 1921. Lyon chirurg., Novembre 1921, p. 797.
— Syndrome sympathique périartériel grave du membre supérieur, lié à présence d'une côte cervicale. Soc. méd. des hôp. de Lyon, in Lyon méd., 10 Juin 1921.
— Sur la nature des ulcérations trophiques consécutives à la section du nerf grand sciatique et sur leur traitement. Lyon chirurg., Janvier 1921. p. 31.
— Guérison d'ulcères récidivants d'une cornée hyposthésique par la sympathectomie péricarotidienne interne, Nature de la kératite neuro-paralytique. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 8 Février 1922. p. 189.
— Une ligature artérielle peut-elle produire par ischémie une ulcération trophique? Bull. de la soc. de chirurg., séance du 6 Juin 1922. p. 781.
— Résultats éloignés des ligatures et des résections artérielles. 31. Congrès de l'Association française de Chirurg., 4 Octobre 1922.
— Quelques Suggestions sur le rôle possible des Névromes de cicatrisation des petits rameaux nerveux dans la pathologie des membres et des viscères. Lyon chirurg. Tom. 19, p. 550. 1922.
— La résection du sympathique a-t-elle une influence sur la sensibilité périphérique? Rev. de chirurg. 1922.
— Notes sur la physiologie pathologique des moignons oedémateux et sur la manière de comprendre leur traitement. Lyon chirurg. Tom. 18, Nr. 6, p. 709. Novembre-Décembre 1922. Bull. de la soc. de chirurg. de Lyon.
— Sur l'etude expérimentale, la technique et quelques indications nouvelles de la sympathectomie périartérielle. Presse méd. 23. 12. 1922.
— Sur l'érythromélalgie. Soc. de chirurg. 13 Mars 1923. Nr. 9.
— Essai du traitement chirurgical des suites éloignées des Phlébites du membre inférieur. Presse méd. 4 Avril 1923. Nr. 27, p. 309.
— Résultat éloigné (3 ans et 3 mois) d'une sympathectomie périfémorale pour maux perforants plantaires après section du sciatique. Presse méd., 24 Janvier 1923. Nr. 7, p. 76.
— et Dufour, P.: Quatre observations d'élongation du plexus solaire pour crises gastriques du tabes. Lyon chirurg. Tom. 10, p. 256. 1913.
— et J. Heitz: Des effets physiologiques de la sympathectomie périphérique (réaction thermique et hypertension locale). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 20 Janvier 1917.
— et P. Couvert: Sur le mécanisme sympathique de l'hémostase spontanée dans certaines plaies séches des artères. Soc. de pathol. comp., séance du 9 Octobre 1917; Cpt. rend. in Presse méd. 18 Octobre 1917. p. 603.

Leriche, René et A. Policard: Sur quelques faits physiologiques touchant les blessures de sympathique périartériel, la contusion artérielle ou l'oblitération spontanée des artères déchirées par un projectile. Bull. de la soc. de chirurg., séance du 30 Avril 1919. p. 718.
— et Jean Haour: Du mode d'action de la sympathectomie périartérielle sur la réparation des tissus et la cicatrisation des plaies. Presse méd. Jg. 29, Nr. 86, S. 856. 1921.
— et P. Wertheimer: Etat actuel de la chirurgie du sympathique. Le Journ. méd. franç. Tom. X, Nr. 6, Juin 1921.
Lescuyer: Contribution à l'étude de la pathogénie et du traitement du mal perforant plantaire. Thèse de Lyon 1906—1907.
Lewaschew: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 92.
Liek: Über den Einfluß der arteriellen Hyperämie auf die Regeneration. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 67, S. 229. 1901.
Lier: Zit. nach Kreibich.
Lissitzin: Die Operation der Arteriolyse und ihre Begründung. Verhandl. d. russ. chirurg. Piragoff-Ges., St. Petersburg 1920 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Lotsch: Zit. nach Brüning. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 47, S. 1572.
Lovèn: Über die Erweiterung von Arterien infolge einer Nervenerregung. Berichte über die Verhandlungen der Kgl. sächs. Ges. d. Wissenschaft in Leipzig. Mathem.-physik. Klasse 1866.
Lubimoff: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 61, H. 2. 1874.
Ludwig: Zit. nach Odermatt.
Makai, Endre: Zur Indikation und Art der Wirksamkeit der periarteriellen Sympathektomie. Zentralbl. f. Chirurg. Jg. 50, Nr. 25, S. 991. 1923.
Marchant: De la résection bilatéral du grand sympathique cervical dans le goître exophthalmique. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1897. Nr. 71, S. 74.
— De la résection bilatéral du grand sympathique cervical dans le goitre exophthalmique. Gaz. hebdom. 1897. Nr. 53.
Marcus, Henry: Studien über symmetrische Gangrän. Acta med. scandinav. Bd. 54, S. 413. 1921 (Zentralorgan f. Chirurg., Bd. 14, S. 43).
Mariani: Gozzo esoftalmico operato colla resezione bilaterale del simpatico cervicale. XIV. Congr. d. soc. ital. di chirurg. 1899.
— Fernere Ergebnisse der beiderseitigen Resektionen des Halssympathicus bei 9 Kranken mit gewöhnlicher Epilepsie. Zentralbl. f. Chirurg. 1901. Nr. 41, S. 362.
— Gozza esoftalmico curato colla bilaterale resezione del simpatico cervicale. Un cenno preventivo su 8 case di epilessia volgare curati collo stesso atto operativo. Estr. dalla Clinica chirurg. 1900. Nr. 1, p. 2.
Marinesco: Zit nach Jonnesco. Zentralbl. f. Chirurg. 1897. Nr. 2.
Martynoff: Aussprache zum Vortrag Oppel. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 281.
Masson: Les neuromes sympathiques de l'appendicite oblitèrante. Lyon chirurg. 1921. p. 281.
Matheis: Zur periarteriellen Sympathektomie bei arteriosklerotischer Gangrän. Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 8, S. 309—312.
Matons, Ernesto: Simpatectomia periarterical. Muerte por perforacion de la arteria. Semana méd. 13. Julio 1922. Nr. 1487, p. 98 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Medow, Martin: Sympathicusresektion bei Glaukom. Inaug.-Diss. Freiburg 1905.
Meige et Bénisty: Les signes cliniques des lésions de l'appareil sympathique et le l'appareil vasculaire dans les blessures des membres. Presse méd. 6. 4. 1916 (nach Leriche).
Melchior: Über das Verhalten des Pulses in gelähmten Gliedmaßen. Zentralbl. f. Chirurg. 1916. S. 49.
Meltzer: Zit. nach Montgomery.
Meneau, Albert: Quelques observations de Sympathectomie périartérielle. Thèse de Paris 1921.
Metzner und Wölfflin: Arch. f. vergl. Ophth. Bd. 89, S. 308. 1915; Bd. 91, S. 167. 1916.
Meyer-Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. 4. Aufl. 1920. S. 387/388.
Michailowsky: Resection des Sympathicus cervicalis bei Epilepsia essentialis in 3 Fällen. Chirurgitscheski Marteriali p. 1. Sofia 1900 (nach Winter).
Milko: Ungarischer Chirurgenkongreß 1923. Zentralbl. f. Chirurg. 1924. Nr. 6, S. 250.

Mollgaard: Zit. nach Müller, S. 112.
Molotkoff: Die Pathogenese trophoneurotischer Haut-Knochenveränderungen und ein neuer Versuch ihrer chirurgischen Behandlung. Russ. Chirurg. Pirogoff-Ges. St. Petersburg, Mai 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
Mongon: Le goître exophthalmique. Soc. de méd. et de chirurg. de Bordeaux. Journ. de méd. de Bordeaux 1898. Nr. 46.
Montgomery, Laurence: The effect of the ablation of the superior cervical sympathetic ganglion upon the continuance of life. Endocrinology Tom. 7, Nr. 1, p. 74—80. 1923.
Morrison: Transact. pathol. soc. London, Lancet 8. Jan. 1910.
Moos: Zit. nach Kümmell.
Moses: Chirurgische Behandlung des Morbus Basedowii. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 12.
Mühsam: Med. Klinik 1923. Nr. 24, S. 847.
Müller, F.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51, S. 335. 1893.
Müller: Stand der Lehre vom Sympathicus. Jahresvers. d. Ges. dtsch. Nervenärzte 1912. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 48.
Müller, L. R.: Das vegetative Nervensystem. Berlin: Julius Springer. 1920.
Muller, George P.: Surgical relations of the sympathetic nervous system. Ann. of surg. Vol. 127, Nr. 6, p. 641—651. 1923.
Nägeli: Demonstration eines Falles von periarterieller Sympathektomie bei Röntgenstrahlenschädigung am Unterschenkel. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 31, H. 2/3, S. 314. 1923.
Nasi: Sulla resezione parziale del simpatico addominale. Clin. chirurg. 1901. Nr. 4.
Nasse: Über den Einfluß der Nervendurchschneidung auf die Ernährung, insbesondere auf die Form und Zusammensetzung der Knochen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1880.
Neumann: Zentralbl. f. Physiol. 1911 u. 1912.
Nevermann: Zit. nach Kümmell jun.
Odermatt: Schmerzempfindlichkeit der Blutgefäße und Gefäßreflexe. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 127, S. 1. 1922.
— Die chirurgische Behandlung der Angina pectoris. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 182, H. 5/6. 1923.
Ogle: Remarks on changes in nutrition dependent on altered nerve influence. Med. Times and Gaz. 1867.
d'Oelsnitz: Valeur séméiologique des réactions circulatoires provoquées par la compression élastique dans les troubles vasculaires d'origine sympathique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Jg. 37, Nr. 19, S. 824/826. 1921.
— L'épreuve de la bande d'Esmarch. Son utilité diagnostique et thérapeutique dans les troubles vasculaires periphériques sympathiques. Journ. de méd. 1921. p. 791.
Oppel: Pathogenese und Klinik der Gangräna arteriotica suprarenalis. Russ. Chirurg.-Kongr. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 280. 1923).
— Gangraena arteritica suprarenalis. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. Bd. 16, S. 272.
— Die Unterbindung der Venen bei der sog. spontanen Gangrän. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. Bd. 16, S. 273.
— Gangraena arteritica suprarenalis. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. Bd. 19. S. 301.
Oppenheim: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 5. Aufl. 1908. S. 1414/1415.
Orr und Sturrak: Lancet Bd. 1, S. 267. 1922.
Ossokin: Zit. nach Reinhard.
Otero, Manuel: Totale und bilaterale Resektion des Halssympathicus (spanische Arbeit). Zit. nach Jahresbericht über die Fortschr. d. Chirurg. 1899. S. 302.
Pal: Arterieller Hochdruck. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 23, S. 1151.
Papilian, Victor und Haralambie Cruceanu: Der Einfluß der beiderseitigen cervicalen Sympathektomie auf die Respirationsbewegungen. Clujul. med. Jg. 4, Nr. 1/2, S. 1—3. 1923.
Pappalardo: La resezione del simpatico cervicale nella cura della nevralgie grave del trigemino. Riv. Veneta di scienze med. Vol. 34. 1901.
Parker: Zit. nach Alvarez.

Partsch: Nordwestdeutsche Chirurgenvereinigung, Altona, 4/5. Januar 1924.
Patel et Viannay: Les interventions dirigées sur le sympathique pelvien (indications, manuel operatoire). Gaz. des hôp. civ. et milit. 1904. Nr. 36.
Péan: Sur le traitement chirurgical du goître exophthalmique par la section ou la résection du sympathique cervical. Bull. de l'acad. de méd. 1897. Nr. 31.
Pels-Leusden: Über Sympathektomie. Zentralbl. f. Chirurg. 1924. Nr. 6, S. 218.
Peter: Zit. nach Stämmler.
Petroff: Zit. nach Stradyn. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 20, S. 444. 1923.
Peugnez: Un cas de résection du ganglion supérieur du sympathique cervicale pour glaucome hémorragique. Franz. Chirurg.-Kongreß 1901. Rev. de chirurg. 1901. Nr. 11.
Philipowicz: Beiträge zur periarteriellen Sympathektomie. Zentralbl. f. Chirurg. Jg. 50, Nr. 21, S. 829. 1923.
Pinatelle: Epileptique sympathicectomisée pour névralgie de la face. Lyon méd. 1906. Nr. 2, p. 64.
Platon: Sympathectomie périartérielle pour causalgie. Arch. franco-belges de chirurg. Jg. 25, Nr. 3, S. 226—240. 1921.
Pleth: Cervical Sympathectomy as a means of permanent cure of trifacial neuralgia. Americ. journ. of surg. 1920.
— Cervical Sympathectomy as a means of stopping the pain of angina pectoris. Americ. journ. of surg., Dec. 1922. p. 300.
Poirier: Tic douloureux de la face. Résection du ganglion cervical supérieur du grand sympathique. Amélioriation très sensible. Bull. et mém. de la soc. de chirurg. de Paris. Tom. 29, p. 769.
Polenoff: Aussprache zum Vortrag Oppel. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 282. 1923.
Poncet: Dangers des opérations dans le goître exophthalmique. Bull. de l'acad. de méd. 1897. Nr. 37.
— Dangers des opérations dans le goître exophthalmique. Gaz. hebdom. 1897. Nr. 74.
— Traitement chirurgical du goître exophthalmique par la section ou la résection du sympathique cervical. Bull. de la soc. de méd. 1897. Nr. 30.
Pophal: Das vegetative Nervensystem und seine klinische Bedeutung. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 19, S. 739. 1921.
Postemsky-Sciamanna: Exstirpatione bilaterale del ganglio cervicale superiore del simpatico nell' epilessia. Durantes Festschrift Bd. 2. Rom 1898.
Potts: Zit. nach Muller.
Pye-Smith: Observations upon the persistent effects of division of the cervical sympathetic. Journ. of physiol. 1887.
Ramond und Gernez: Zit. nach Leriche.
Recklinghausen: Zit. nach Stämmler.
Reclus: Résection bilaterale du grand symphatique dans. le goître exophthalmique. Bull. de l'acad. de méd. 1897. Nr. 25.
Rehn: Aussprache Mittelrhein. Chirurg.-Vereinig., Würzburg, 21. 1. 1922. Zentralbl. f. Chirurg. 1922.
Reich: Die Verletzungen des Nervus vagus und ihre Folgen. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 56, S. 684. 1908.
Reinhard: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des Halssympathicus zur Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 180, S. 170. 1923.
— Die Sympathicusganglionexstirpation. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 180, S. 177. 1923.
Reith: Med. Times and Gazette 1865. Nr. 11.
Rheuter: Un cas de névralgie du trijumeau traité par la Sympathectomie. Soc. de science méd. de Lyon, 30 Jan. 1907. Lyon méd. 1907. Nr. 1.
Rhemer: Beobachtungen bei Resektion des Sympathicus bei Glaukom. Ann. d'oculist. 1902. Mai-Juni.
Riccard: Epilepsie essentielle et résection du grand sympathique cervical. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1898. Nr. 31, p. 286.
Riedel: Über trophische Störungen bei den Kriegsverletzungen der peripheren Nerven. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 25, Feldärztl. Beilage.
Riedel: Zit. nach Klose-Hellwig.
Robineau: Zit nach Leriche.

Rochet: s. Bonnet.
Romberg: Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 2. Aufl. 1909.
Rosemann: Landois Lehrb. d. Physiol. 17. Aufl. 1921. S. 658/659.
Rubaschoff: Aussprache zum Vortrag Oppel. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 281. 1923.
Rudnitzky: Russischer Chirurg.-Kongr. 1922. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 281.
Ruggi: Della simpatectomia al collo ed all' addome. Policlinico 1899.
Samuel: Die Regeneration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 50. 1870.
— Die histogenetische Energie und Symmetrie des Gewebswachstums. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 101. 1885.
— Das Gewebswachstum bei Störungen der Blutzirkulation. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 108. 1887.
— Das Gewebswachstum bei Störungen der Innervation. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 113. 1888.
— Über anämische, hyperämische und neurotische Entzündungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 121. 1890.
Sano: Zit. nach Odermatt.
Santy: Trois cas de sympathectomie périartérielle pour ulcérations trophiques des moignons et ulcération traumatique achilléenne. Soc. de chirurg. de Lyon. Juillet-Août 1922. p. 430.
Sattler: Die Basedowsche Krankheit. Leipzig: Verlag Engelmann 1910.
Schamoff: Beobachtungen über trophische Geschwüre bei Verwundungen des Nervus ischiadicus. Nowy Chirurgischeski Archiv Bd. 1, H. 3, S. 417—437. 1921 (Zentralorgan f. Chirurg.).
— Zur Frage der periarteriellen Sympathektomie bei Spontangangrän. Westnik Chirurgii i pogranitschnych oblastei Bd. 1, H. 3, S. 183. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
— Von der periarteriellen Sympathektomie. Russischer Chirurg.-Kongr. 1922. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 285. 1923.
— Aussprache zum Vortrag Oppel auf dem Russischen Chirurg.-Kongr. 1922. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 282. 1925.
Schapiro: Etude sur l'épilepsie. Thèse de Paris 1898.
Schiassi: Simpatectomie. Suppl. al Policlinico. Juli 1900.
Schiff: De l'influence du grand sympathique sur la production de la chaleur animale et sur la contractilité musculaire. Gaz. hebdom. de méd. et de chirurg. 1854.
— Recherches sur l'influence des nerfs sur la nutrition des os. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 38, p. 1. 1854.
— Untersuch. z. Physiol. d. Nervensystems mit Berücksichtigung d. Pathol. Frankfurt a. M. 1855. S. 166.
Schlößmann: Der Nervenschußschmerz. Berlin: Julius Springer 1917.
Schmidt: Prager med. Wochenschr. 1914. S. 403.
Schreus: Aussprachebemerkung zum Vortrag Naegeli. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 31, H. 2/3, S. 314. 1923.
Schwartz: Goître exophthalmique. Bull. et mém. de la soc. de chirurg. 1898. Nr. 25.
— Goître exophthalmique et résections des grands sympathiques cervicaux. Bull. et mém. de la soc. de chirurg. de Paris 1898. Nr. 33.
Seidel: Bericht über 4 Fälle von periarterieller Sympathektomie, darunter ein Fall von angiospastischer Gangrän. Dtsch. Chirurg.-Kongr. 1923.
Seifert: Zur Frage der Sympathektomie. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 122, S. 248—268. 1922.
Seitz: Zur Sympathicustheorie des Morbus Basedowii. Zentralbl. f. inn. Med. Jg. 42, Nr. 43, S. 842—844. 1921.
Selenlowsky und Rosenberg: Über den Einfluß der Exstirpation des oberen Halsganglions des Nervus sympathicus auf das Auge. Wjestn. Ophthal. 1901. Nr. 6. Ref. Arch. f. Augenheilk. Bd. 45. 1902.
Senftleben: Über die Ursachen und das Wesen der nach Durchschneidung des Trigeminus auftretenden Hornhautaffektionen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 65. 1875.

Simeoni, V.: Sulla simpatectomia periarteriosa. Considerazion, Ricerche sperimentali. Rassegna internazionale di clin. e therap. Octobre/Novembre 1921. H. 10/11, S. 355 u. 390.
Sinitzin: Zur Frage über den Einfluß des Nervus sympathicus auf das Gesichtsorgan. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 161.
Snellen: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nerven auf den Entzündungsprozeß. Arch. f. holländ. Beiträge zur Natur- u. Heilk. von Donders. Berlin Bd. 1. 1858.
Sobotka: Zit nach Kreibich.
Solinville: Zit nach Eppinger und Hofer. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 18, S. 334.
Soulier: Contribution à l'étude de la maladie de Basedow. Résection du sympathique cervical. Arch. provinciales de chirurg. 1897. Nr. 9.
Souques: Un cas d'épilepsie traité par la résection du grand sympathique cervical. Rev. neurol. 1899. p. 513.
Sousa: 15. Internat. Kongreß, Lissabon 1906. Ref. Neurol. Zentralbl. 1906. S. 677.
Spratling-Park: Bilateral cervical sympathectomy for the relief of epilepsy. Med. News 1905. p. 138.
Stähelin und Hotz: Zur operativen Behandlung der Angina pectoris. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 33, S. 1543.
Stahl: Die Lerichesche Operation, ihre Indikation und ihre Erfolge. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1923. Nr. 17, S. 512.
Stämmler: Zur Pathologie des sympathischen Nervensystems; im besonderen: Über seine Bedeutung für die Entstehung der Arteriosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71, S. 388. 1923.
Steinthal: Die Ausschaltung des Nervus sympathicus und Nervus vagus nach Stierlin bei Ulcus ventriculi. Zentralbl. f. Chirurg. 1920. Nr. 42, S. 1293.
Stejskal: Zit nach Eppinger und Hofer. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 18, S. 337.
Stieda: Mitteldeutsche Chirurgenvereinigung. Leipzig, 10. Juni 1923.
Stierling: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 152. 1920.
Stirlin: Zit. nach Liek.
Stork und Alpiger: Zit. nach Eppinger und Hofer. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 18, S. 334.
Stradyn: Zur Frage von der Therapie der spontanen Gangrän. Russischer Chirurgen-Kongreß 1922. Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 285. 1923.
Stromeyer: Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 35. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 141, S. 256.
Sudeck: Über den Basedow. Dtsch. Chirurg.-Kongr. 1921. II. Teil, S. 174.
Tavernier: Zit. nach Leriche.
Termier: Zit. nach Leriche.
Terrile und Rolando: La simpatectomia nella cura della epilessia essenziale. Clin. méd. 1903. Nr. 1.
Thoma: Zit. nach Jores.
Tomaselli, G.: Contributo alla cura del morbo di Basedow colla simpatectomia. Gaz. degli ospedali 1902. Nr. 42.
Tönniessen: Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Wärmeregulation und den Stoffwechsel. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 23, S. 141. 1923.
Tournay: Influence du sympathique sur la sensibilité. Cpt. rend. de l'acad. des sciences 1921. p. 939.
Traube: Zit. nach Stämmler.
Trendelenburg: Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 49.
Trousseau: s. Sattler.
von Tschermak: Zit. nach Kreibich.
Tschmarke: Operation am Sympathicus bei Morbus Basedowii, Epilepsie und Glaukom. Med. Ges. zu Magdeburg, 24. Okt. 1901. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 51.
Tucket: Zit. nach Wiedhopf.
Tuffier: Bull. de l'acad. de méd. Paris. Tom. 86, Nr. 29, p. 67. 1921.
Turbin: La sympathectomie périphérique d'après Leriche dans les cas graves de causalgie. Klinitscheskaja Medizina Moscou 1920. Nr. 2. (Zentralorgan f. Chirurg.)

Unger: Med. Klinik 1923. Nr. 24, S. 846.
Valençon: Du goître exophthalmique; symptomes; pathogenie; traitement. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1897. Nr. 69.
Vallas und Cotte: Zit. nach Leriche.
Vidal: Indications et contraindications de la résection du sympathique dans les épilepsies essentielles généralisées. Zentralbl. f. Chirurg. 1900. Nr. 11, S. 341.
Virchow: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3, 1, S. 81.
Vonken und Quiny: Zit. nach Stahl.
Vouillet: Zit. nach Leriche.
Wälsch: Zit. nach Kreibich.
Waller: Neuvième mémoire sur le système nerveux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Tom. 36, p. 378. 1853.
Weber: Über den problematischen Einfluß des Nerven bei der Entstehung von Entzündungen und über Gefäßnerven. Verhandl. d. naturhistor. Ver. d. preuß. Rheinlande Bd. 21. Ref. Canstatts Jahresber. 1864.
— Über experimentelles Asthma und die Innervation der Bronchialmuskeln. Arch. f. Physiol. 1914. S. 63.
Wenckebach: s. Eppinger - Hofer.
Whitehead: The treatment of glaucoma by excision of the superior cervical ganglion of the sympathetic. Lancet 1901. Juli.
Widal: Zit. nach Leriche.
Wiedhopf: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Nervenvereisung und der periarteriellen Sympathektomie auf die Gefäße der Gliedmaßen. Dtsch. Chirurg.-Kongr. 1923. — Bruns' Beiträge Bd. 130.
Wieting: Gefäßparalytische Kältegangrän. Zentralbl. f. Chirurg. 1913. Nr. 16, S. 593.
William: Zit. nach Klose - Hellwig.
Wilson: Americ. journ. of the med. sciences Dez. 1916.
Winter, G. J.: Beiträge zur operativen Behandlung der Epilepsie; totale und beiderseitige Resektion des Halssympathicus bei der essentiellen Epilepsie nebst neun eigenen Fällen. Langenbecks Arch. Bd. 47, S. 816. 1902.
Wilder: The influence of resection of the cervical sympathetic ganglia in glaucoma. Journ. of the Americ. med. assoc. 1904. Febr. 6. and 13.
Wojciechowski: Periarterielle Sympathektomie. Polska gazeta lekarska Jg. 1, Nr. 42, S. 820—821. 1922 (Zentralorgan f. Chirurg.).
— Sympathisches Nervensystem und Chirurgie. Gaz. lekarska Jg. 56, Nr. 12, S. 148 u. 150. 1921 (Zentralorgan f. Chirurg.).
— L'étude expérimentale de la sympathectomie périartérielle. Lyon chirurg. Tom. 20, Nr. 4, p. 421—429. 1923. (Zentralorgan f. Chirurg. Bd. 24, S. 458.)
Zak: Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis des Gefäßkrampfes beim intermittierenden Hinken. Med. Klinik 1923. Nr. 14, S. 454.
Ziehe und Axenfeld: Sympathicusresektion bei Glaukom. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Augenheilk. Bd. 4, H. 1 u. 2. 1902.

Einleitung.

Die sympathischen Nerven, deren normale und pathologische Physiologie zu einem guten Teil unbekannt sind, sind ein Gebiet, das kühnem Gedankenflug den weitesten Spielraum bietet. So kommt es, daß Physiologen, Mediziner, Chirurgen und andere Ärzte immer wieder versucht haben, auch ohne den sicheren Untergrund objektiven Wissens auf dem Sympathicusgebiet neue Wege zu gehen, neue Klärungen zu suchen. Besonders interessante Fragestellungen und Hypothesen haben dazu geführt, daß sich die wissenschaftliche Ärztewelt jedesmal wieder mit besonderem Interesse dieses Gebiets annahm. Aber bei dem unsicheren Boden,

auf dem unsere Kenntnisse über den Sympathicus ruhen, ist es oft das Verhängnis selbst der interessantesten Hypothesen gewesen, daß sie mit der Zeit als unbrauchbar erkannt werden mußten; das Schrifttum, das sich unter Umständen lange Zeit eingehend mit ihnen beschäftigte, wandte sich anderen Fragen zu, ohne daß die lange Zeit behandelten Hypothesen als Tatsachen in den sicheren Schatz unseres geläuterten Wissens aufgenommen werden konnten.

In dieser Art hat die innere Medizin die Ära der Sympathicustheorie der Basedowschen Krankheit, der Lehre von der Vago- und Sympathicotonie und mancher anderen Hypothesen mitgemacht; trotz des großen Enthusiasmus, mit dem sie anfangs begrüßt wurden, mußte vieles davon wieder fallen gelassen werden. Auch die Chirurgie hat sich wellenartig mit dem Sympathicus beschäftigt, teils operativ, teils wissenschaftlich. Die erste Ära der Sympathicuschirurgie wandte sich im wesentlichen an den Halssympathicus, begann 1896 und flaute zu Beginn dieses Jahrhunderts allmählich wieder ab. Seit dem Ende des Weltkriegs befinden wir uns auf einer neuen Welle der Sympathicuschirurgie, die anscheinend ihren Höhepunkt noch nicht erreicht hat; teils der Halssympathicus, teils der periphere Verlauf des Sympathicus ist diesmal von der chirurgischen Welle ergriffen worden.

Auch der chirurgischen Beschäftigung mit dem Sympathicus fehlt in vieler Hinsicht die sichere wissenschaftliche Grundlage, wie wir sehen werden. Dies muß dem Chirurgen besonders peinlich sein. Aber es hieße dem Fortschritt den Weg verlegen, wollte man die neuen Arbeitshypothesen, die diesen Operationen zur Grundlage dienen, nicht ausnutzen, vorausgesetzt, daß man bei dem Wunsch, etwas Neues zu schaffen, die nötige Kritik walten läßt. In diesen Fragen Wahrheit und Dichtung nach Möglichkeit zu trennen, soll die Aufgabe der folgenden Ausführungen sein. Sie verfolgen die weitere Aufgabe, die innere Medizin zur Mitarbeit auf diesem Grenzgebiet anzuregen, das noch manchen interessanten Ausblick verheißt und manche interessante Frage aufrollt.

Erster Teil.
Der Halssympathicus.

Die erste Operation am Halssympathicus überhaupt wurde 1883 von dem Engländer Alexander ausgeführt, wegen Epilepsie; ihm folgten auf demselben Gebiet eine große Anzahl von Chirurgen. Die zweite Indikation zur Halssympathicusoperation bot die Basedowsche Krankheit, bei der zum ersten Male Jaboulay am Halssympathicus operierte. Eine noch größere Anzahl Chirurgen als bei der Epilepsie nahm diese Art der operativen Basedow-Behandlung mit den verschiedensten Modifikationen auf. Im Anschluß an die Erfahrungen beim Basedow und der Epilepsie wurde die Operation dann noch auf andere Gebiete übertragen.

I. Tierexperimentelle Erfahrungen.

Der Behandlung der Epilepsie mit Operationen am Halssympathicus liegen gewisse tierexperimentelle Erfahrungen zugrunde. Die Unmöglichkeit, die Pathogenese der Epilepsie zu erklären, hat bekanntlich

zu einer Unmenge von Theorien geführt. Eine dieser Theorien führt die Erkrankung auf eine Gehirnanämie, eine andere auf das Gegenteil, eine Gehirnhyperämie, zurück.

Was die Gehirnanämie-Theorie der Epilepsie betrifft, so wissen wir aus verschiedenen Beobachtungen, daß eine Gehirnanämie tatsächlich zu epileptischen Anfällen führen kann, daß ferner bei Epileptikern das Eintreten der Anfälle zuweilen mit einer Anämie des Kopfes einhergeht. Beide Beobachtungen treten aber durchaus nicht regelmäßig ein.

Andererseits hat schon Claude Bernard tierexperimentell bewiesen, daß eine Durchtrennung des Halssympathicus eine Erweiterung der Kopfgefäße mit stärkerer Blutfülle und höherer Temperatur der betreffenden Kopfseite, für etwa 15—18 Tage, zur Folge hat, während elektrische Reizung des Halssympathicus eine Verengerung der betreffenden Blutgefäße und Sinken der Temperatur herbeiführt.

Diese Feststellung von Bernard gehört zu den allgemein anerkannten Lehren der Physiologie. Sie führte weiterhin zu einer großen Anzahl von Tierversuchen, die sich mit den Verhältnissen der Wundheilung und Regeneration, einerseits nach Durchschneidung peripherer Nerven (diese Versuche hatten uns hier weniger interessierende, einander widersprechende Ergebnisse), andererseits nach Durchschneidung des Halssympathicus befaßten.

Nach dessen Durchschneidung sahen Schiff, Pye-Smith, Stirling, Bidder und Ogle öfters ein stärkeres Wachstum des Ohres und der Haare.

Die Änderungen der Wundheilung nach Durchschneidung des Halssympathicus wurden zuerst von Waller studiert, der die Wundheilung auf der operierten und nichtoperierten Seite gleich fand. Auch Virchow erwartete von der Halssympathicusdurchschneidung keinen Einfluß auf Hyperämie, Entzündung, Regeneration und ähnliche Vorgänge.

Dagegen sah Snellen bei 6 Kaninchen, denen er Glasperlen unter die Ohrmuschelhaut eingeführt hatte, auf der Seite der Halssympathicusdurchschneidung schnellere Resorption des Exsudates, das sich um die Fremdkörper gebildet hatte. Gleich große Wunden an den Ohrmuscheln heilten auf der nichtoperierten Seite im Durchschnitt in 14, auf der operierten in 10 Tagen. Bei Entzündungen der Hornhaut (Ätzungen mit konzentrierter Essigsäure) wurden die entzündlichen Produkte rascher resorbiert, die Entzündung verlief im ganzen schneller.

Auch Weber sah rascheren Verlauf der Entzündung und Heilung bei Schnittwunden, bei einem eingelegten Haarseil oder einer Ätzkaliverätzung, wenn er den Halssympathicus durchschnitten hatte.

Sinitzin will bei Versuchen an Kaninchen gsfunden haben, daß die Cornea nach der Exstirpation des oberen Ganglion des Halssympathicus auf der operierten Seite eine bedeutend größere Widerstandsfähigkeit gegen fremde und neutrale Substanzen habe. Wenn er in die Hornhaut feingezogene Glasfäden einführte, entstanden auf der gesunden Seite mehr oder weniger entzündliche Erscheinungen, auf der operierten Seite dagegen traten in den meisten Fällen keine und in einigen ganz geringe Reaktionen ein. Selbst die bekannten, nach Trigeminusdurchschneidung auftretenden neuroparalytischen Erscheinungen an der Cornea traten nicht ein, wenn kurz vorher das obere Halsganglion entfernt worden war. Bestanden schon trophische Geschwüre, so brachte sie die Sympathicusdurchschneidung in 2—4 Tagen zur Heilung; das gleiche galt auch für trophische Geschwüre an den Lippen.

Demgegenüber konnten Ekhard und Senftleben keinen Einfluß der Sympathicusdurchschneidung auf den Verlauf der neuroparalytischen Hornhautentzündung feststellen.

Danilewski fand, daß bei Kaninchen Crotonölätzungen oder lochförmige Ohrmuscheldefekte rascher und besser heilten, wenn 1—2 Tage vor- oder nachher der Halssympathicus durchschnitten worden war. Demgegenüber fand Samuel bei Verbrühung

des Kaninchenohres auf der sympathektomierten Seite wohl stärkere Entzündung, aber keine raschere Heilung.

Auf diesen Versuchen aufbauend machte Liek im Jahre 1900 und 1901 ausgedehnte Versuche über Wundheilung nach Halssympathicusdurchschneidung. Er fand nach Durchtrennung des Sympathicus oder nach Exstirpation des oberen Halsganglion (was im Erfolg gleich war), daß gleich große flächenhafte Wunden und Lochdefekte der Ohrmuschel auf der operierten, hyperämischen Seite rascher sich überhäuteten und heilten, besonders dann, wenn die Hyperämie stark und anhaltend war. Die Unterschiede waren besonders deutlich in den Zeiten der starken Hyperämie, d. h. in den ersten 8—14 Tagen. Darnach wurden Hyperämie und Vernarbung langsamer, oft langsamer als auf der nichtoperierten Seite. Die Injektion der Ohrgefäße auf der operierten Seite war stets stärker als auf der nicht operierten; bei einem Tier wurde eine deutliche Vergrößerung des ganzen Ohres, bei einem zweiten Vergrößerung und Verdickung beobachtet. Die Regeneration der Defekte am Ohr war von dem Grad der Hyperämie abhängig: war die Hyperämie stark, ging die Regeneration schnell vor sich, ließ jene nach, wurde auch die Regeneration langsamer.

Im Gegensatz zu Angelucci und Cechanowicz, die nach Sympathicusoperationen in den Arterien sekundäre Veränderungen mit Verdickung der Wandungen gefunden hatten, was eine Verschlechterung der Zirkulationsverhältnisse und mangelhaftere Regeneration zur Folge habe, konnte Liek mikroskopisch keine Veränderung der Arterien- oder Venenwand feststellen.

Die Liekschen Versuche mit ihrer strengen, klaren Anordnung sind in den Ergebnissen einwandfrei.

Ähnliche Versuche wie Liek machte neuerdings anscheinend auch Leriche mit demselben Ergebnis:

Er sah am Kaninchenohr, nach einseitiger periarterieller Sympathektomie an der Carotis, von zwei gleichgroßen Wunden, die der sympathektomierten Seite in 9, die der anderen in 15 Tagen heilen, erstere mit weicher, guter, die letztere mit viel schlechterer Narbe.

Weiter hat Unger erst vor kurzer Zeit nochmals ähnliche Versuche gemacht: auf der Sympathektomieseite heilten Ohrwunden schneller, reimplantierte Hautstücke heilten ohne Schrumpfung und besser verschieblich ein als auf der nichtoperierten Seite. Auch mikroskopisch ergab sich eine Reihe von Unterschieden in der Wundheilung zugunsten des Ohrs der sympathektomierten Seite. Lehman will dagegen keinen Unterschied in der Wundheilung nach Sympathektomie beobachtet haben.

Von anderer Seite, z. B. Rosemann, wird im Gegensatz zu Liek angenommen, daß die Erscheinungen von seiten der Sympathicuslähmung stärker seien nach Entfernung des obersten Ganglion, dem ein besonderer tonischer Einfluß zugeschrieben wird, als nach einfacher Durchschneidung des Nerven. Von Operationen am Menschen her sind solche Erfahrungen bisher nicht bekannt. Jedoch hat Jenckel neuerdings einen Kranken vorgestellt, der nach Entfernung des unteren Hals- und oberen Brustganglions keine Lähmung des Augensympathicus bekam.

Nach Langendorff soll der Sympathicuslähmung der Pupille eine Reizung mit paradoxer Pupillenerweiterung folgen; von den Gefäßen ist etwas Derartiges nicht bekannt. Andere Autoren, wie Metzner und Wölfflin fanden auch beim Kaninchen, ebenso wie es Jonnescu, Florescu und die anderen Chirurgen beim Menschen feststellten, nach Sympathicusdurchtrennung die Folgen für die Pupillen dauernd; die an den Gefäßen waren auch nach ihnen vorübergehend.

Über die Folgen der Sympathicusreizung sind weniger Tierexperimente ausgeführt worden. Sie drehten sich im allgemeinen um das Verhältnis des Basedow zum Sympathicus und werden in dem betreffenden Kapitel im Zusammenhang besprochen (s. S. 595).

Aus dem dortigen Zusammenhang heraus fällt nur die Beobachtung von Hahn, der durch Klemmung eines Halssympathicusganglions, wie er annimmt, infolge des dauernden Reizes, eine dauernde Salivation erzeugte. Klemmung eines sympathischen Lumbalganglions soll zu Schwächung des Beins und Atemnot geführt haben.

Recht genaue anatomische Untersuchungen über die Änderungen der Blutgefäße nach Durchschneidung des Halssympathicus stammen von Jores. Nach Durchschneidung des Halssympathicus bei 8 Kaninchen trat jedesmal gleich nach der Operation eine Gefäßerweiterung an der Ohrmuschel der operierten Seite auf, die an Rötung und Temperaturerhöhung zu erkennen war. Diese Erscheinung ließ mit einer Ausnahme, bei der sie $4^1/_2$ Monate bis zum Tode des Tieres bestehen blieb, nach einigen Tagen nach. Allerdings traten während der ganzen Versuchsdauer, die von 2 bis 9 Monaten schwankte, die Hauptgefäße der Ohrmuschel der operierten Seite stärker hervor. Erwärmte man bei den Tieren die Ohrmuscheln durch leichtes Reiben, so traten auf der operierten Seite die Gefäße stärker hervor, die Hyperämie wurde stärker, ebenso stark wie in den ersten Tagen; die Ohrmuschel der gesunden Seite wurde rasch wieder blaß, die der operierten Seite blieb länger, $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde, intensiv gerötet. Mikroskopisch fanden sich in den Arterien keine wesentlichen Veränderungen. Der Durchmesser der Carotis und der Ohrarterien auf der operierten Seite war mit einer Ausnahme weiter als auf der nichtoperierten. Die Muscularis war teils verdünnt, teils verdickt gegenüber der nicht operierten Seite.

II. Halssympathicusoperation und Epilepsie.

Soviel ist demnach experimentell sicher, daß die Durchtrennung des Halssympathicus auf der Seite der Operation eine Hyperämie des Kopfes und wohl auch des Gehirns zur Folge hat, die aber im Tierexperiment meist nur kurz, 1—3 Wochen, deutlich merkbar, anhält. Es dürfte daher zu erwarten sein, daß auch beim kranken Menschen die Durchtrennung des Halssympathicus und damit die Beseitigung seines gefäßverengernden Einflusses auf die Gefäße des Kopfes in der Lage sein wird, die Gefäßversorgung des Kopfes und Gehirns auf der operierten Seite zu bessern. Nimmt man als Ursache der Epilepsie eine Anämie des Gehirns an, so könnte allerdings vielleicht eine Sympathicusoperation diese bessern.

Die erste Sympathicusoperation wegen Epilepsie wurde im Jahre 1883 von dem Engländer Alexander ausgeführt, der selbst im Laufe der Jahre 24 derartige Operationen vornahm, und zwar resezierte Alexander das obere Sympathicusganglion. Weiter berichten bald nach Alexander über Operationen Baracz, der das untere Ganglion resezierte, Jaksch und einige andere. Aber es blieben zunächst nur Einzelfälle, bis dann im Jahre 1896 Jonnescu auf dem französischen Chirurgenkongreß in Paris über drei totale Halssympathicusexstirpationen wegen Epilepsie berichtete. Dadurch kam die Operation am Sympathicus bei der Epilepsie stark in Auf-

nahme, so daß im Laufe der nächsten Jahre von vielen Chirurgen eine ganze Anzahl Epileptiker operiert wurden.

Jonnescu beabsichtigte bei seiner totalen beiderseitigen Exstirpation des Halssympathicus, die auch eine Ausreißung des obersten Brustganglions in sich schloß, mit der Exstirpation der oberen Ganglien eine Beseitigung der Vasoconstrictoren des Carotisgebiets, mit der der unteren Ganglien dasselbe für das Vertebralisgebiet, auf diese Weise eine eingehende Änderung der Gehirnzirkulation, d. h. eine Umwandlung der cerebralen Anämie in eine permanente Kongestion, die die schlechte Ernährung der Nervenzellen ändern und diese von toxischen Produkten befreien sollte. Die übrigen Teile des Halssympathicus entfernte Jonnescu, um die Leitungswege der visceralen Reizungen zum Gehirn zu unterdrücken, besonders im Hinblick auf die Reflexepilepsie.

Diese hypothetischen Grundlagen der Operation sind zum Teil sicher unrichtig, zum andern Teil sehr wenig sicher begründet, und dementsprechend sind auch die Erfolge der Operationen.

Die Operation wurde im allgemeinen einzeitig auf beiden Seiten ausgeführt; sie hat höchstens eine ganz geringe Mortalität, die, wenn die Operation von Nutzen wäre, nicht ins Gewicht fallen würde.

Unmittelbar nach der Operation ist das Gesicht der operierten Seite stärker gerötet und zeigt erhöhte Hautwärme; diese verschwinden nach 5—7 Tagen. Die anfangs deutliche Lähmung des Augensympathicus geht im allgemeinen bis auf geringe Reste zurück.

Auch im Laufe von vielen Jahren wurden weder am Kopf noch Gehirn noch Auge noch an anderen Stellen irgendwelche schädliche Wirkungen beobachtet.

Besonders interessieren uns die Erfolge hinsichtlich der Einwirkung auf die Epilepsie: im Jahre 1902 konnte Winter über 213 Sympathicusoperationen bei Epilepsie berichten, die er aus der Literatur zusammengestellt hatte, darunter 9 eigene. Nur wenige Operateure (Jonnescu, Chipault, Alexander, Jaboulay) hatten eine größere Zahl von Operationen ausgeführt. Die Erfolge dieser Operationen gehen aus der folgenden, nach Winter angefertigten Tabelle hervor. Als geheilt werden die Kranken bezeichnet, die mindestens 3 Jahre ohne Anfälle geblieben sind, als vorläufig geheilt die, die nach der Operation ohne Anfälle blieben, bei denen aber noch nicht 3 Jahre seit der Operation vergangen waren; bei den Gebesserten waren die Anfälle zurückgegangen, aber nicht verschwunden.

Winter zieht aus seiner statistischen Zusammenstellung den Schluß, daß die Erfolge der Sympathicusoperation bei Epilepsie an sich durchaus nicht glänzend sind, andererseits aber auch nicht ganz ungünstig seien, wenn man die schlechten Erfolge der inneren Therapie bei der genuinen Epilepsie in Betracht zieht. Nach einer Statistik bei Binswanger berichten Bethel und Bielefeld über nur 1,72 bzw. 7,7% Heilungen bei Brombehandlung der Epilepsie.

An sich könnte man dieser Winterschen Auffassung zustimmen und der Sympathicusoperation bei genuiner Epilepsie vielleicht eine gewisse Berechtigung zuerkennen. Jedoch ist die Statistik von Winter sehr unsicher.

Operateur	Anzahl der Operation	Ohne weitere Nachrichten	Totalsummen der genau beobachtet. Fälle	Geheilt	Vorläufig geheilt	Gebessert	Ohne Erfolg	Gestorben
Baracz	1	—	1	—	—	—	1	—
Alexander	24	1	23	1	2	3	13	1
Jaksch	2	—	2	—	2	—	—	—
Kümmell	1	—	1	—	—	1	—	—
Bogdanik	1	—	1	—	—	1	—	—
Péan	1	—	1	—	—	—	1	—
Jaboulay	16	—	16	—	1	4	10	1
Jonnescu	96	63	33	4	8	7	11	3
Minin	1	—	1	—	—	—	1	—
Bayer	1	—	1	—	—	—	1	—
Chipault	26	23	3	—	3	—	—	—
Donath	3	—	3	—	—	—	3	—
Schapiro	1	—	1	—	—	—	1	—
Ricard	1	—	1	—	—	—	1	—
Potemsky-Sciamanna	7	—	7	—	—	1	6	—
Bourneville	1	—	1	—	—	—	1	—
Deschamps	2	2	—	—	—	—	—	—
Souques	1	—	1	—	—	—	1	—
Dejérine	1	—	1	—	—	—	1	—
Braun	9	—	9	—	—	3	4	2
Mariani	8	—	8	—	—	2	6	—
Winter	9	2	7	—	1	1	5	—
	213	91	122	8	17	23	67	7
in %				6,6	13,9	18,9	54,9	5,7

Zunächst handelt es sich um eine Zusammenstellung durchaus nicht gleichwertiger Operationen. Von den verschiedenen Chirurgen wurden teils nur Sympathicusdurchschneidungen, teils partielle oder totale Resektionen auf einer oder beiden Seiten ausgeführt. Allerdings waren die Erfolge keiner Operationsart überzeugend gute; daher kommt es, daß eine Einigkeit darüber, wieviel vom Sympathicus am besten weggenommen werden sollte, trotz der großen Zahl von Operationen nicht erzielt werden konnte.

Dann handelt es sich auch um durchaus nicht gleichwertige Epilepsien. Von erfahrener neurologischer Seite werden zunächst die Diagnosen angezweifelt in der Richtung, ob es sich nicht teilweise um Hysterien gehandelt hat. Weiter gibt es unter der genuinen Epilepsie, und sicher auch unter den operierten Fällen, durchaus verschiedenartige und verschiedenwertige Fälle. So ist die sorgfältige, fleißige Zusammenstellung Winters doch eine sehr unzuverlässige Grundlage für ein richtiges Urteil.

Man wird sich daher auf den Standpunkt, den in erster Linie auch der deutsche Chirurg Braun - Göttingen auf Grund von 9 Operationen einnahm, stellen und die Operation ablehnen müssen. Sie scheint auch völlig verlassen worden zu sein. Denn außer den in der Winterschen Statistik angeführten Fällen konnte ich nur noch wenige Berichte über derartige Operationen in der Literatur feststellen, so Spratling-Park 3, Hopkins 5, Terrile und Rolando 2, Michailowsky 3, Schiassi 6, Manuel Otero 1.

Auch Tierexperimente, die speziell zum Zweck des Berechtigungsnachweises der Sympathicusoperation bei der Epilepsie angestellt worden waren, brachten keine bessere Begründung der Operation. Amat und Laborde verwarfen auf Grund derartiger Versuche die Sympathicusoperation, Widal spricht sich eher für die Operation aus. Er fand, daß die Reizung des Halssympathicus Krampfanfälle auslöste, wenn Meerschweinchen toxische Substanzen eingespritzt oder Hirnarterien unterbunden wurden, die an sich zur Krampferzeugung nicht ausreichten. Umgekehrt vermehrte Sympathektomie am Hals die Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen Krampfgifte. Die Sympathicusoperation sei daher dann gerechtfertigt, wenn eine Sympathicusreizung bei der Epilepsie eine Rolle spiele; dies sei am ehesten der Fall bei toxischen Epilepsien, und zwar bei solchen, welche auf Amylnitrit leicht reagieren.

Diese Tierversuche von Widal würden daher für die Notwendigkeit einer genauen differentiellen Diagnose der Epilepsie sprechen, von der dann eventuell die Indikation abhängig gemacht werden könnte. Auch Winter erwartete von einer solchen Einstellung vielleicht einen Fortschritt.

In dieser Richtung bewegt sich auch eine jüngst erfolgte Äußerung von Forster, der darauf hinwies, daß vielleicht solche Epilepsien durch die Sympathicusoperation günstig beeinflußt werden könnten, bei denen angiospastische Erscheinungen, sei es an den Extremitäten, sei es am Kopf oder am Gehirn (Schwindelanfälle, vorübergehende Lähmungen, auffallende Kopfschmerzen u. ä.), in Erscheinung treten, ferner Epilepsien, bei denen die Anfälle abhängig sind von Zirkulationsvorgängen, die durch affektive Reize (wie Schreck, Angst) oder durch Menstruation oder Gravidität oder Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion hervorgerufen werden.

Forster meint in diesem Zusammenhang, daß die Schädigung der endokrinen Drüsen zu einer Sympathicusreizung mit Änderung der Gefäßinnervation im Sinne eines Spasmus führe, der dann durch die Sympathicusoperation gelöst würde.

Meiner Ansicht nach muß man der Sympathicusoperation bei Epilepsie auch in dieser moderneren Aufmachung äußerst skeptisch gegenüberstehen. Erlaubt erscheint sie vielleicht bei solchen genuinen Epilepsien, die durch eine nachweisbare Störung in der Gefäßversorgung bedingt wären. Jedoch ist dieser sichere Nachweis sehr schwierig; und auch dann wären die Daueraussichten der Wirkung sehr gering, da die Hyperämie des Gehirns schon nach wenigen Wochen abklingt; wenn es auch wahrscheinlich ist, daß auch nach diesem Abklingen der erkennbaren Hyperämie noch gewisse Änderungen in der Gefäßreaktion und -versorgung vorhanden sind, so muß doch angenommen werden, daß ein Dauererfolg ausbleibt, wenn nicht durch die Hyperämie der ersten Wochen pathologisch-physiologisch und pathologisch-anatomisch im Gehirn solche Änderungen erzielt wurden, die von Dauerwirkung sein können.

III. Operations-Technik und -gefahren.

Es erscheint angezeigt, hier kurz über die **Technik der Operationen am Halssympathicus** zu sprechen. Im allgemeinen wird zur Freilegung des Halssympathicus der Schnitt am hinteren Rand des Kopfnickers empfohlen. Bei

diesem Schnitt müssen die oberflächlichen Hautnerven des Plexus cervicalis durchtrennt werden; auch kommt der Accessorius stark in Gefahr, beschädigt zu werden. Ich halte den Schnitt am vorderen Kopfnickerrand für richtiger und einfacher. Auch sonst wählt der Chirurg als Zugang zum Gefäßnervenbündel am Hals stets den Schnitt am vorderen Rand des Muskels, von dem man rasch, ohne Nebenverletzung, auf das Gefäßnervenbündel kommt. Dieses (Carotis, Jugularis und Vagus) wird geschlossen nach medianwärts und vorn gezogen; dann erscheint, auf der Vorderseite der Wirbelsäule entlangziehend, von einer dünnen Fascie bedeckt, der Sympathicus, den man leicht erkennen und auslösen kann. Man verfolgt ihn dann, ohne starken Zug am Nerven auszuüben, da der Nerv, der Leitfaden, sonst abreißt, nach oben und unten. Macht die Freilegung des unteren Halsganglion Schwierigkeiten, kann man den unteren Kopfnickeransatz einkerben oder ablösen. Die untere Schilddrüsenarterie wird am besten unterbunden. Das mittlere und untere Ganglion sind oft vereinigt; unterhalb vom unteren Hals- folgt bald das obere Brustganglion, das am besten zunächst von hinten her freigemacht wird; dann befreit man vorsichtig seine Vorderseite, die der Pleurakuppe und Arteria vertebralis sehr nahe liegen. Nach völliger, vorsichtiger Freilegung kann man dann bequem den ganzen Halssympathicus mit dem Ganglion stellatum entfernen. Will man in der von Brüning vorgeschlagenen Weise noch an Vertebralis und Carotis die periarterielle Sympathektomie ausführen, so läßt sich diese Operation bequem anschließen oder zwischenschieben. Die Gefäße liegen alle in bequemer Nähe. Auch den Depressor des Vagus (s. S. 616) könnte man bequem angreifen. — Pleth legt vorübergehend Klemmen an die Carotis, um eine Blutleere zu erzielen; dies dürfte die Operation eher komplizieren; zudem ist es ganz überflüssig, da bei anatomisch richtigem Operieren eine stärkere Blutung gar nicht vorkommen kann.

Die Operation hat natürlich gewisse Gefahren, insbesondere bei der Freilegung des oberen Brustganglion die Gefahr einer Verletzung der Pleurakuppe, der Vertebralis oder des Ductus thoracicus, dessen Verletzung z. B. Brüning passierte. Bei der verhältnismäßig klaren Anatomie halte ich jedoch die Operation für den technisch Geübten nicht für schwierig; die Gefahr von Nebenverletzungen ist geringer, als man ursprünglich annehmen möchte.

Ob man als Betäubungsart Narkose oder örtliche Betäubung wählt, ist von gleichen Gesichtspunkten aus zu beurteilen wie bei anderen Operationen. Ich glaube nach den bisherigen Erfahrungen, daß die Tätigkeit am Sympathicus und Vagus weder bei Narkose noch bei örtlicher Betäubung wesentlichen Einfluß auf Herz, Lungen oder Gehirn in reflektorischer Beziehung haben wird. Als Grund gegen die örtliche Betäubung kann die Befürchtung derartiger Reflexe nicht angesehen werden.

Pleth hat darauf hingewiesen, daß Zerrung des Vagus zu vermeiden sei, weil sonst der Puls aussetze; beim Eintritt dieser Störung genüge es, durch Aufdrücken von Tampons mit $2^0/_0$iger Cocainlösung den Vagus zu anästhesieren. Denselben Vorschlag hat Reich, dem wir die beste Zusammenstellung über operative Vaguslähmung und Vagusreizung verdanken, schon

im Jahre 1908 gemacht; und zwar rät Reich zur prophylaktischen Cocainisierung des Vagus ober- und unterhalb der Operationsstelle, um so die gefährlichen, mitunter das Leben bedrohenden oder vernichtenden Reflexe zu verhindern, die eine Vagusreizung auslösen kann. Ich würde zu diesem Zwecke eine endoneurale Novocaininjektion vorziehen. Um eine Vagusreizung nach Möglichkeit von vornherein zu vermeiden, empfiehlt Pleth, vor der Operation das vaguslähmende Atropin zu geben. Jedenfalls sind bei den vielen ausgeführten Halssympathicusoperationen wesentliche Störungen von seiten des Vagus oder Sympathicus oder eventuell durch sie bedingte Reflexe nicht aufgefallen, weder bei noch nach der Operation.

Die **Sterblichkeit** der Operation ist an sich eine außerordentlich geringe. Von den 213 operierten Epileptikern starben je einer zwei und vier Tage nach der Operation an Pneumonie, einige in den ersten Tagen oder Wochen im Status epilepticus. Von den 18 wegen Herzleidens Operierten, darunter 15 wegen Angina pectoris, ist nur ein Operierter 6 Stunden nach der Operation an seinem Herzleiden gestorben. Bei den empfindlichen Basedowkranken ist die Sterblichkeit aus natürlichen Gründen ziemlich höher, wie unten ausgeführt werden wird. Man kann jedoch bestimmt sagen, daß die Sterblichkeit, von technischen Fehlern und Störungen, die jede Operation auslösen kann, wie Pneumonie u. ä., abgesehen gleich Null ist, wenn nicht die zugrunde liegende Krankheit den Tod herbeiführt. Jedenfalls führte die Sympathicusoperation an sich nie den Tod herbei.

Dauerfolgen störender Art könnten auftreten in erster Linie von seiten des Gehirns, des Auges und der Blutgefäße.

Am Gehirn will Brown-Séquard Verkleinerung der gleichseitigen Hemisphäre nach Sympathicusdurchtrennung beobachtet haben. Auch Orr und Sturrak wollen nach Durchschneidung des Halssympathicus deutliche Gehirnstörungen gefunden haben, bestehend in Lähmung der Blutgefäße der Hirnrinde, des Ammonshorns und einiger anderer Hirnteile. Muller hält es für möglich, daß durch diese Störungen eine Anzahl von Todesfällen bedingt worden sei.

Andererseits fanden Boccardi und Tria nach beiderseitiger Resektion des Halssympathicus keine regressiven Veränderungen im Gehirn. Auch die große Anzahl von Sympathicusoperationen, die seit 40 Jahren, ohne schädliche Folgen für das Gehirn, ausgeführt wurden, beweist, daß die Operation von dieser Seite aus ohne Besorgnis vorgenommen werden kann.

Dasselbe gilt auch von den vermeintlichen, teilweise experimentell mehr oder weniger begründeten Gefahren für das Auge (s. S. 600) oder die Arterien.

Angelucci und Cechanowicz fanden nach Sympathicusoperationen in den Arterien Verdickungen der Wand. Thoma erwartete in Gefäßen, deren Muscularis aus den verschiedensten Gründen, z. B. auch infolge Sympathicusdurchtrennung, versagt, die infolgedessen weiter werden, als es das Verhältnis zum Blutstrom verlangt, eine Wucherung der Intima, welche das Mißverhältnis zwischen Inhalt und Weite des Arterienrohres beseitigen soll, wobei die Stromverlangsamung in dem erweiterten Gefäß als Reiz diene. Diese Auffassung ist aber sicher nicht haltbar und durch nichts bewiesen.

Lapinsky hatte 6—10 Wochen nach Durchtrennung des Halssympathicus (längste Beobachtung 90 Tage) Erweiterung und Verdickung der Muscularis und endarteriitische Intimaverdickungen gefunden, letztere aber nur bei einigen kleinen Arterienstämmchen im Bereich des exstirpierten Ganglion und nur bei wenigen Tieren. Jores

faßt diese Veränderungen als die obliterierende Intimawucherung auf, die mit dem postoperativen Gefäßverschluß und der Narbenbildung zusammenhängt, was jedoch Cassirer bestreitet. Jores hat bei Kaninchen 2—9 Monate nach der Durchschneidung des Halssympathicus höchstens eine geringe Verdickung der Muscularis, nie eine Endarteriitis oder Intimawucherung gefunden. Die Hypertrophie der Muscularis, die Jores nach längerer Zeitdauer bei den Kaninchen sah, denen die Ohren gerieben worden waren, und die auch von Lapinsky schon beobachtet worden war, wird von Jores, wohl richtigerweise, als eine kompensatorische Hypertrophie bei Vasokonstriktorenlähmung aufgefaßt.

Alles in allem scheint die Frage über pathologische Gefäßwandveränderungen nach der Sympathicusdurchtrennung noch nicht einwandfrei geklärt. Klinisch sind Störungen von seiten derartiger Arterienveränderungen nie beobachtet worden. So wird man mit Recht annehmen dürfen, daß auch von der Gefäßseite keine ernste Störung droht.

Meltzer hatte 1920 berichtet, daß gewisse zu Laboratoriumsversuchen verwandte Tiere die Entfernung des oberen Halsganglions des Sympathicus nicht überleben, weil dieses Ganglion eine innersekretorische Drüse sei. Ganz abgesehen davon, daß, nach den langjährigen operativen Erfahrungen, diese Annahme für den Menschen sicher nicht zutrifft, hat Montgomery durch eine große Tierversuchsreihe bewiesen, daß Ratten, Kaninchen und Katzen die Entfernung der oberen Halsganglien ohne Störungen überleben.

Weder unmittelbar, noch kürzere, noch längere Zeit nach der Operation sind daher von den Halssympathicusoperationen an sich irgendwelche wesentliche Gefahren zu erwarten. Wenn daher eine sichere Indikation für die Operation gegeben ist, so kann sie mit gutem Gewissen ausgeführt werden.

Noch ein paar Worte zur Lericheschen Ersatzoperation der Eingriffe an den Ganglien oder am Stamm des Halssympathicus, der periarteriellen Sympathektomie an der Carotis communis und ihren Ästen.

Die periarterielle Sympathektomie der Carotis verursacht nach Leriche an der Arterie eine langsamer einsetzende Kontraktion und eine geringere Umfangsverminderung, als an den peripheren Gliedarterien. Die Arterie erscheint nach Eintritt der Kontraktion dünner als zuvor und geschlängelt. Nach 7—10 Stunden tritt dann anscheinend eine Gefäßerweiterung ein. Am Auge folgt neben der Hornerschen Trias eine Erweiterung der Conjunctivalgefäße, ähnlich wie nach der Entfernung des obersten Halsganglions. Von vier Fällen zeigte einer eine sehr ausgesprochene Gefäßerweiterung im Gesicht und an der Zunge, bei einem zweiten war dies weniger ausgesprochen, bei zwei weiteren fehlte sie ganz. Die Erweiterung der von der Carotis interna gespeisten Arterien konnte man auch mit dem Augenspiegel feststellen. Die Papille war gerötet, gefäßreich, die Retinalgefäße waren dick und geschlängelt. Nach 115 Tagen waren diese Erscheinungen verschwunden.

Man könnte demnach nach Bedarf an Stelle der Entfernung des obersten Ganglions auch die periarterielle Sympathektomie der Carotis interna setzen. Leriche meint, daß man vielleicht auch die einzelnen Nervenfasern, die vom oberen Halsganglion ausgehen, differenzieren und teilweise unterbrechen könnte; z. B. könnte man beim Basedow die periarterielle Sympathektomie der Carotis interna zur Beseitigung der Augensymptome, die Durchtrennung des Cardiacus superior des Sympathicus zur

Beseitigung der Herzsymptome, die periarterielle Sympathektomie der Thyreoidea superior zur Beeinflussung der Schilddrüse ausführen.

IV. Halssympathicusoperation und Trigeminus-Neuralgie, bzw. einige andere Kopf- und Gehirnerkrankungen.

Von der Hyperämie, welche die Halssympathicusoperation herbeiführt, erwartete man auch wohl eine Einwirkung auf Kopfschmerzen. Nur so ist es erklärlich, daß die Operation auch bei **Trigeminusneuralgie** zur Anwendung kam. Bei ihr entfernte als erster Jaboulay einer 54jährigen Epileptikerin, die seit 2 Jahren an einer solchen Neuralgie links litt, den linken Halssympathicus mit gutem Erfolg. Die Heilungsdauer blieb unbekannt.

Poirier erzielte durch die Resektion des obersten Halsganglion bei einem schmerzhaften Gesichtskrampf eine sehr erhebliche Besserung; auch dieser Fall ist zu kurz beobachtet.

1902 berichtet Cavazzani über 8 Sympathicusresektionen bei Trigeminusneuralgie (4 Chipault, 1 Jaboulay, 3 Verfasser). Cavazzani selbst hat eine Heilung von $1^1/_2$, eine von $^1/_2$ Jahre, beim dritten hörten die Schmerzen im Laufe von 2 Monaten langsam, aber vollständig auf. Später hat er noch 2 Fälle operiert, die auch geheilt sein sollen. Cavazzani glaubt, daß die cervicale Sympathektomie bei Trigeminusneuralgie an Stelle der Ganglionoperation zu treten verdiene. Auch Pappalardo beobachtete einen Kranken, der seit 13 Jahren an Trigeminusneuralgie litt und einen Monat nach der Operation schmerzlos war.

Weiterhin berichtet Pinatelle 1906, daß die Sympathicusoperation bei Trigeminusneuralgie etwa 30mal ausgeführt worden sei und gute Erfolge gebracht habe, indem nur bei zwei Kranken nach vorübergehender Besserung der alte Zustand wieder eingetreten sei, während alle übrigen deutlich gebessert oder auch vollkommen geheilt worden seien; darunter sind Beobachtungen bis zu 5 Jahren. — Gegenüber den Trigeminusoperationen habe die Sympathicusoperation den Vorteil, daß keine Gefühlsstörung eintrete, und daß sie gefahrlos sei. Sie wird allerdings in erster Linie für die diffusen Fälle empfohlen.

Pleth gibt an, mehrere Dutzend Trigeminusneuralgien operiert zu haben.

Bei der verschiedenen Wirksamkeit der Unzahl von Mitteln, die gegen die Trigeminusneuralgie schon angewandt wurden, muß angenommen werden, daß auch die Halssympathicusdurchtrennung einmal eine Trigeminusneuralgie bessern oder beseitigen kann. Wie schon Pinatelle hervorhebt, gilt dies besonders von den diffusen, d. h. den unechten Neuralgien. Bei den echten Trigeminusneuralgien hat man in den Nerven- und Ganglieneinspritzungen und -operationen erfolgsicherere Mittel. Deshalb hat die Sympathicusoperation in der Behandlung dieses Leidens wohl mit Recht keine große Verbreitung gefunden. Allerdings wäre bei einer Neuralgie mit deutlichen trophischen Störungen die Ausführung der kleinen Operation vielleicht doch zu überlegen.

Dagegen scheint es wohl möglich, daß bei Anfällen von **Migräne** die durch die Sympathicusoperation verursachte Änderung der Blutversorgung des Kopfes und Gehirns eine Besserung herbeiführen kann. Die Operation wurde auch von Leriche und Brüning wieder bei gewissen Migräneanfällen empfohlen.

Ettinger hat schon 1906 bei einer Migräne den Halssympathicus und das oberste Brustganglion beiderseits reseziert, mit Erfolg, und empfiehlt die

Operation bei „hartnäckigen, allen anderen Maßnahmen trotzenden Fällen“ von Migräne. Man wird die Operation bei dieser Krankheit, nach Erschöpfung der anderen gewöhnlichen Heilmittel, immerhin vornehmen dürfen.

Auch bei anderem Schmerzsitz wurde die Halssympathicusoperation versucht, so von Cavazzani bei einer aufsteigenden Neuralgie des linken Arms (s. S. 601).

Bei den folgenden Operationsanzeigen wird wohl auch die erwartete Besserung der Gefäßversorgung des Kopfes der maßgebende Gedanke gewesen sein.

Leriche hatte bei einem Kranken, der an Herpes ophthalmicus mit einem kleinen Geschwür der Cornea und sehr heftigen Schmerzen der ganzen kranken Kopfseite litt, mit der Abtragung des obersten Halsganglions einen sehr guten Erfolg; die Schmerzen hörten auf, das Ulcus heilte. Dieser Erfolg ist nach den neueren Erfahrungen mit der periarteriellen Sympathektomie wohl verständlich; man wird bei ähnlichen Fällen stets wieder die Operation ausführen dürfen, da sie ganz erhebliche Aussichten auf Heilung oder mindestens Besserung gibt.

Eine Hemiatrophia facialis, bei der Leriche die Sympathicusoperation vornahm, schritt nicht weiter fort, es trat sogar eine Besserung ein. Dieses Ergebnis spricht gegen gewisse physiologische Anschauungen, daß die Entfernung des obersten Halsganglions eine Gesichtsatrophie herbeiführe, ist aber an sich wohl verständlich. Die Chirurgen haben übrigens eine derartige Atrophie nach Sympathicusdurchschneidung bisher nie entstehen sehen. — Auch Brüning hat eine Hemiatrophia facialis operiert; der Enderfolg ist noch nicht bekannt geworden. Da eine Besserung dieses Leidens durch die Sympathicusoperation möglich erscheint und eine eigentliche Therapie sonst nicht bekannt ist, wird man bei dieser Erkrankung die Operation stets wieder versuchen dürfen.

Bei der von Brüning operierten Hemiatrophie fand Stämmler in den Sympathicusganglien ausgesprochene entzündliche Veränderungen im Sinn lymphocytärer Infiltration. Dasselbe fand sich in den Ganglien bei einem Raynaud und bei einer vasomotorischen Angina pectoris (bei der letzteren Kranken „chronische, mit entzündlicher Reaktion und Bindegewebsvermehrung einhergehende Degeneration“). Eine Sklerodermie war ohne derartige Ganglienveränderungen. Wenn Brüning annimmt, daß durch diese anatomischen Veränderungen ein funktioneller Reizzustand bedingt und erklärt werden könne, so glaube ich, auf Grund der S. 595 gemachten Ausführungen über unsere pathologisch-anatomischen Kenntnisse auf dem Sympathicusgebiet, in dieser Richtung zu größter Zurückhaltung im Urteil mahnen zu müssen. Dasselbe gilt für die histologischen Befunde von Leriche, der bei seinem Herpes ophthalmicus Pigmentanhäufung, Fettkörncheneinlagerung und Entzündungsherde, bei der Hemiatrophia facialis Pigment- und Fettanhäufung in den Ganglienzellen des Sympathicus fand.

Wegen Idiotie wurde die Operation, wohl aus denselben Gründen wie bei der Epilepsie wiederholt, so auch von Jonnescu ausgeführt, wie zu erwarten, ohne jeden Erfolg.

Neuerdings hat Brüning dreimal beim Parkinsonschen Symptomenkomplex nach Encephalitis lethargica den Halssympathicus entfernt; bei einem Kranken glaubt er, eine schon mehrere Monate anhaltende Besserung erzielt zu haben, bei den zwei anderen Kranken blieb der Zustand unbeeinflusst. Auch Kümmell hat in der letzten Zeit anscheinend aus ähnlicher Indikation heraus operiert, kann aber noch kein endgültiges Urteil abgeben, wenn auch bei einem 19jährigen Kranken eine Besserung des Rigors und Tremors der

linken Hand, den er als Folge einer vor 4 Jahren überstandenen Encephalitis zurückbehalten hatte, festgestellt werden konnte.

Wenn man die Indikationen der Halssympathicusoperation in dieser Weise erweitert, so ließe sich noch manche Krankheit am Kopf oder Gehirn denken, die durch Operationen am Halssympathicus günstig beeinflußt werden könnte. So nennt Brüning chronisches Ohrensausen auf angiospastischer Grundlage, vielleicht auch manche Fälle von Otosklerose als mögliche Indikation.

Tatsächlich hat Pleth einige Fälle von chronischem Ohrensausen operiert, davon bei einigen einen „augenblicklichen und anhaltenden" Erfolg erzielt; nähere Angaben fehlen.

Kotzareff hat bei einer 46jährigen Kranken, die in der Jugend eine Lungenspitzentuberkulose überstanden hatte und seit 3 Jahren an einer profusen Schweißabsonderung der rechten Körperhälfte am Gesicht, Arm, Brustkorb und Hypochondrium litt, anscheinend infolge einer Sympathicusreizung durch Druck einer rechtsseitigen Struma, den Halssympathicus zwischen oberem und mittlerem Ganglion auf 2 cm reseziert und einen guten Erfolg erzielt.

Auch bei einem ausgedehnten Angiom im Gebiet der Carotis externa soll der dabei sicher zwecklose Eingriff schon einmal ausgeführt worden sein.

Leriche hat die Kontraktion der Carotis interna, die er als physiologische Folge der Entfernung ihres periarteriellen Sympathicus ansieht, dazu benutzen wollen, um bei drei Gehirnoperationen eine Anämie des Operationsfeldes herbeizuführen; er glaubt, daß der Erfolg ein guter gewesen sei. Diese Indikation würde ich für höchst zweifelhaft halten; ich würde ihr nie folgen.

Sonst glaube ich, daß man berechtigt ist, auch auf diesem Gebiete der Sympathicusoperationen gewisse neue Ziele zu suchen. Aber man muß alle derartigen neuen Indikationen bewußt als Versuche bezeichnen und dabei stets möglichst kritisch vorgehen, um das Gute, das die Sympathicusoperation haben könnte, ja nicht in Mißkredit zu bringen.

V. Halssympathicusoperation und Basedow.

Die zweite Krankheit, der sich die Chirurgie des Halssympathicus besonders intensiv zuwandte, ist die **Basedowsche Krankheit.** Man hat versucht, sie mit einer großen Anzahl von Hypothesen zu erklären. Seitdem aber die Chirurgen, in erster Linie Rehn und Kocher, den Basedow mit Schilddrüsenoperationen geheilt und Möbius seine thyreogene Theorie des Basedow im Sinne eines Hyper- und Dysthyreoidismus aufgestellt hatte, sind die übrigen Theorien fast völlig in den Hintergrund getreten.

In der letzten Zeit scheint jedoch die Sympathicustheorie wieder an Boden zu gewinnen. An sich hat sie eine recht alte Geschichte. 1855 von Köben aufgestellt im Sinne einer örtlichen (Strumadruck) und allgemeinen Sympathicusreizung, wurde sie namentlich von Charcot 1856, von Gräfe 1857 aufgenommen, unter einigen sinngemäßen Modifikationen. Weiter nahm sie noch eine Anzahl erster, insbesondere französischer Ärzte an.

Auf ihr fußend hat zuerst im Jahre 1875 Bodart zur Basedowbehandlung die Sympathicusdurchschneidung gleichzeitig mit der Unterbindung der

Schilddrüsenvenen vorgeschlagen. 1895 wiederholte Edmunds denselben Vorschlag. Jaboulay hat 1896 die ersten Fälle operiert, und zwar hat er den Grenzstrang beiderseits zunächst unterhalb vom oberen Halsganglion durchtrennt. Weiterhin machte er noch andere Operationen; zunächst durchtrennte er den Sympathicus dicht oberhalb des mittleren Ganglion, dann nahm er die Ausreißung des Halssympathicus, 1900 seine Dehnung vor.

Der Hauptvertreter der Sympathicusoperationen beim Basedow ist Jonnescu. Nachdem er anfangs auch die teilweisen und weniger ausgedehnten Operationen vorgenommen hatte, ging er schon sehr bald zur beiderseitigen Resektion des ganzen Halssympathicus mit Ausreißung des oberen Brustganglions oder wenigstens seines oberen Endes nach einer genau ausgearbeiteten Technik über. Für die Operation trat insbesondere auch der Ophthalmologe Abadie ein. Die verschiedenen Operationen wurden dann von einer ganzen Anzahl, im wesentlichen französischer und rumänischer Chirurgen, wie Abadie, Faure, Pean, Reclus, Soulier, Valençon, Deaver u. a. vorgenommen. In Deutschland kam die Sympathicusoperation beim Basedow kaum in Aufnahme. Sie wurde besonders von Rehn 1899 auf der Deutschen Naturforscher- und Ärzteversammlung bekämpft; auf dem Internationalen Chirurgenkongreß in Lissabon 1906 wurde sie von den deutschen Chirurgen einstimmig abgelehnt. Auch außerhalb Deutschlands ist sie weiterhin fast völlig in Vergessenheit geraten. Nur wenige Chirurgen führten sie noch aus, so Jonnescu, Chipault und Jaboulay. Erst in neuerer Zeit scheint die Sympathicustheorie des Basedow wieder mehr Anhänger zu gewinnen, und so ist damit zu rechnen, daß die Frage der Sympathicusoperationen beim Basedow im Laufe der nächsten Zeit wieder eine größere Rolle spielen wird.

Pathologisch-anatomische Grundlagen für die Begründung besonderer Beziehungen des Sympathicus zum Basedow gibt es bisher nicht. Die anatomischen Veränderungen am Sympathicus überhaupt sind noch verhältnismäßig sehr wenig erforscht. Zwar haben schon frühzeitig anatomische Untersuchungen des Sympathicus beim Basedow stattgefunden. Fr. Müller hat 1895 die Befunde von 27 Verfassern zusammengestellt, von denen 18 normale Befunde erhoben hatten; 9 berichteten über pathologische Befunde, teils makroskopischer, teils mikroskopischer Art. Makroskopisch wurden beschrieben (Beveridge, Hopfengärtner, Reith, Traube, Recklinghausen, Virchow u. a.) Vergrößerung der Ganglien, Verdickung des Grenzstranges, mikroskopisch Atrophie der Zellen, oft mit Pigmentierung und Bindegewebsvermehrung (Trousseau, Virchow, Knight, Peter, Johnston, Aoyagi u. a.). Wilson beschrieb 1916 auf Grund der Untersuchung von 12 Basedowfällen in den Ganglienzellen des Halssympathicus Chromatin- und Pigmentvermehrung, Chromatolyse, granuläre Atrophie oder Degeneration bis zur vollständigen Zerstörung der zelligen Elemente und Übergang in Bindegewebe als regelmäßig nachweisbar. Andererseits zeigte er, daß elektrische Sympathicusreizung und Bakterieninjektionen in die Sympathicusganglien dieselben Veränderungen hervorriefen. Wilson glaubte, daß eine örtliche Infektion der Sympathicusganglien zu einer Reizung der Ganglienzellen und damit zum Basedow führe.

Allein schon Müller hatte diesen Befunden pathologische Bedeutung nicht zuerkannt. Sie finden sich, wie erst wieder auch Halewhite und Stämmler betont haben, nicht bei allen Basedowkranken, und umgekehrt auch bei Nicht-Basedowkranken, so daß den Befunden eine spezifische Bedeutung sicher nicht zukommt. Dazu kommt, daß wir von einer systematischen pathologischen Anatomie des sympathischen Systems noch weit entfernt sind.

Sicher ist, daß die Beziehungen des Sympathicus zur Schilddrüse anatomisch und physiologisch sehr nahe sind. Teils direkt vom Grenzstrang, mit und getrennt von den Gefäßen, teils von den drei Herznerven, teils von den Plexus carotici, laryngei superiores und inferiores (Bräucker) ziehen reichliche sympathische Nerven zur und in die Drüse, die teils vasomotorische und dilatatorische (Ossokin), teils sekretorische (Asher und Flak) Aufgaben haben müssen. Allerdings fehlen uns die genaueren physiologischen Kenntnisse über die Aufgaben dieser Nerven im einzelnen fast noch vollkommen.

Von den Symptomen des Basedow sind im Sinne der Sympathicusreiztheorie sehr gut zu erklären der Exophthalmus, als Folge der Kontraktion der glatten Orbitalmuskulatur, die Erweiterung der Lidspalte, durch dieselbe Wirkung, ferner die weite Pupille, die Pulsbeschleunigung und die Herzpalpitationen. Andere Symptome sind mit der Sympathicustheorie schwer oder kaum erklärbar, soweit wir bei unseren lückenhaften Kenntnissen über die Physiologie des Sympathicus überhaupt etwas sagen können.

Erhebliche Schwierigkeiten macht der Sympathicustheorie die Erklärung der Struma mit bestimmten mikroskopischen Veränderungen. Experimentell haben Abadie, Darte und Morat durch Reizung des Halssympathicus eine Erweiterung der Schilddrüsengefäße, Frank und Hallion dagegen eine Verengerung erzielt. Klose und Hellwig erwarten von der operativen Durchtrennung des Sympathicus eine Hyperämie der Schilddrüse; im Gegensatz dazu fand Leriche nach Sympathicusdurchtrennung eine Atrophie und Verkleinerung des Schilddrüsenlappens der operierten Seite; ebenso fand Reinhard nach Halssympathicusdurchtrennung eine Atrophie, nach mehrwöchiger, täglich wiederholter, elektrischer Reizung eine Hypertrophie mit Kolloidvermehrung in der betreffenden Schilddrüsenseite. — Cannon hat eine dauernde Sympathicusreizung herbeigeführt durch Anastomosenbildung zwischen Phrenicus und Sympathicus und will so die Mehrzahl der Basedowsymptome herbeigeführt haben. Auch durch Halsmassage hat Cannon in Versuchen mit Smith eine Beschleunigung des Pulses bei der Katze bis zu 33% für 30 bis 60 Minuten erzielt, während die Massage anderer Drüsen wirkungslos blieb.

Klose und Hellwig führen eine ganze Anzahl Basedowsymptome auf, die auf dem Wege über den Sympathicus nicht zu erklären sind. Aber auch über Weg und Art, wie das pathologische Schilddrüsensekret, das Basedowgift, sie herbeiführen soll, wissen wir, bei Licht besehen, ebenso wenig. Und wenn von einem Anhänger der Sympathicustheorie der Einwand erhoben wird, der Sympathicus führe diese Symptome nicht direkt herbei, sondern er verursache nur die dysthyreotische Funktion der Schilddrüse, die ihrerseits wieder die

nicht sympathicogen erklärbaren Symptome auslöse, so wird auch der überzeugteste Anhänger der thyreogenen Theorie nicht viel zu erwidern wissen.

Der scheinbare Gegensatz, der gegen die Sympathicustheorie angeführt wird, daß die Sympathicusreizung im Gehirn vasoconstrictorisch, an der Schilddrüse vasodilatatorisch wirken soll, scheint nach den eben angegebenen Tierversuchen (Sympathicusdurchtrennung; Gehirnhyperämie, aber Schilddrüsenatrophie) ohne weiteres bestehen zu können, bzw. beim Tier sicher in dieser Art vorzukommen.

Ich glaube, man muß wohl oder übel eingestehen, daß unsere pathologisch-physiologischen Kenntnisse auf diesem Gebiete trotz der Riesenarbeit, die schon geleistet wurde, noch so ungenügend sind, daß sie eine bestimmte Stellungnahme zu vielen Fragen nicht gestatten.

So bleiben als Grundlage für unser Urteil im wesentlichen die Ergebnisse der operativen Therapie.

Über die Sympathicusoperationen beim Basedow sind verschiedene Statistiken erschienen. Schon 1898 stellten Depage und Schape 44 Sympathicusoperationen wegen Basedow zusammen und kommen zu dem Schluß, daß diese Operationen keine Radikalbehandlung des Basedow in ätiologisch-pathogenetischer Richtung darstellen, sondern nur einzelne Symptome, insbesondere den Exophthalmus beseitigen. Jonnescu ließ 1902 von seinem Schüler Balacescu eine umfassende Statistik aufstellen, welche die Jonnescuschen und alle anderen bis dahin in der Literatur bekannten Fälle enthält. Balacescu sondert nach den verschiedenen Operationen:

1. 8 Durchschneidungen von Jaboulay; Exophthalmus im allgemeinen gebessert, Tachykardie und Tremor nicht. Jaboulay sieht 2 Fälle geheilt, 5 als gebessert an, 1 Fall starb nach $1^1/_2$ Jahren an Nephritis.
2. 1 Dehnung führte zu mäßiger Besserung (Jaboulay).
3. Partielle Sympathicusresektion beiderseits, 27 Fälle (Jaboulay 8, Marchant 7 und einige andere): 9 Heilungen, 11 Besserungen, 2 Mißerfolge, 5 Todesfälle.
4. Totale Sympathicusresektion beiderseits, 18 Beobachtungen: 10 Heilungen. 5 Besserungen, 3 Todesfälle.

Hartley (1905) berechnet für die beiderseitige vollständige Sympathicusresektion 54% Heilungen, 9% Mißerfolge, 27% Todesfälle, 9% unentschiedene Erfolge.

1910 geben Delore und Lenormant auf dem französischen Chirurgenkongreß eine Zusammenstellung von 76 Operationen mit 28 Heilungen (36,8%), 29 Besserungen, 7 ungebesserten Kranken, 12 Todesfällen (15,8%).

Chalier berichtet 1911 über 36 Operationen, die Jaboulay im Laufe vieler Jahre ausgeführt hat. Es wurden vorgenommen 26 Resektionen, 9 Durchschneidungen und 1 Dehnung des Halssympathicus, größtenteils beiderseits, mit 7 operativen Todesfällen, darunter 1 Thymustod, im übrigen Pneumonie, Wundinfektion und ähnliche Ursachen. Von den 29 Überlebenden konnten 26 verfolgt werden: 10 sind gestorben (3 an Pneumonie, je 1 an Diarrhöe und Herzstörungen, 3 an späteren Schilddrüsenoperationen). 16 wurden länger beobachtet, darunter 9 bis zu 10—16 Jahren. Von diesen 16 sind 3 geheilt, 13 bedeutend gebessert.

Bérard berichtet über 7 Exstirpationen, darunter 5 beiderseitige des oberen Halsganglion, die er 1908—1922 ausführte, mit 3 Heilungen, 2 Besserungen, 2 zweifelhaften Erfolgen.

Die wenigen deutschen Chirurgen, die Sympathicusoperationen bei Basedow ausführten, wie Kocher und Garré, raten von der Operation ab. Erst in letzter Zeit ist Reinhard auf Grund der Erfahrung an 8 Fällen mit 6 Heilungen, 1 operativen Todesfall und 1 Rezidiv bei unvollständiger Operation bedingt für die Sympathicusoperation eingetreten. Weiter hat Müller-Rostock im letzten Jahr 5 Basedowkranke operiert; der Heilungserfolg war lange nicht so gut wie der nach Kropfoperationen. Ebenso urteilt Sudeck, der eine Kranke operiert hat.

Aus dem Reinhardschen Bericht ist der Umstand besonders hervorzuheben, daß in einem Falle die Struma zur Zeit der Sympathektomie den typischen Befund der parenchymatösen Basedowstruma (Kolloidschwund, hohes Epithel, papilläre Bildungen u. a.), nach $3^1/_2$ Jahren den Befund einer normalen oder leicht kolloiden Schilddrüse bot. Da man nicht weiß, ob die Stelle, an der die zweite Probeexcision vorgenommen wurde, zur Zeit der Sympathektomie auch schon im Sinn der Basedowstruma umgebildet war, läßt sich aus diesem interessanten Befund leider nicht zu viel schließen.

Das eine scheint aber aus der Literatur doch sicher hervorzugehen, daß durch die Sympathicusoperation eine ganze Anzahl Basedowkranker geheilt worden ist, bei sehr vielen einige Symptome, insbesondere der Exophthalmus und die Tachykardie gebessert worden sind. Diese Tatsache besteht zu Recht, auch wenn man anerkennt, daß die Heilungsziffern beim Basedow, auch in den besten Statistiken über die Sympathicusoperation, nur 58,8% betragen, während bei der Strumaoperation Kocher 76%, Rehn 75,5%, Hartley 71% (bei 12,6% Todesfällen), Delore und Lenormant 73% (bei 7% Todesfällen), Riedel 72%, William 72% und Sudeck 90% Heilungen angeben bei solchen Basedowkranken, die hinsichtlich der Struma radikal operiert wurden.

In bezug auf die Mortalität steht nach den Statistiken die Strumaoperation günstiger da als die Sympathicusoperation. So berechnet Klincke aus 6759 Fällen, die von 1904—1912 von 93 Operateuren operiert wurden, nur 3,8% Todesfälle. Auf die Mortalitätsstatistiken würde ich nicht zuviel geben. Nach meinen Erfahrungen ist die Strumaoperation bei schwerem Basedow erheblich gefährlicher, als aus den Statistiken hervorgeht.

Meiner Ansicht nach ist das Verhältnis zwischen Basedow und Sympathicus noch nicht geklärt. Zweifellos bestehen sehr nahe Beziehungen. Wahrscheinlich ist der Standpunkt in der ursächlichen Auffassung: „hie Schilddrüse, hie Sympathicus", nicht richtig. Auch wenn man die Schilddrüse als das primum movens ansieht, so gibt es doch eine ganze Anzahl Basedowsymptome, die nur auf dem Wege über den Sympathicus zu erklären sind, so der Exophthalmus, die Tachykardie und manche andere. Es wäre sehr wohl möglich, daß die Sache sich so verhält, daß die Dysfunktion der Schilddrüse zu einer Störung der sympathischen Innervation und Korrelation führt, daß diese Sympathicusstörung wiederum das Fortschreiten der Basedowstruma begünstigt, so daß sich Sympathicus und Struma, nachdem einmal die primäre Schilddrüsenveränderung eingetreten ist, gegenseitig in ungünstiger Weise beeinflussen. Es könnte daher sehr wohl Fälle geben, bei denen man sich mit der Operation vorteilhafterweise

entweder an die Struma oder an den Sympathicus oder an beide gleichzeitig oder in mehreren Zeiten wendet. Insbesondere könnte man bei den Kranken, bei denen der Exophthalmus nach der Kropfoperation noch störend wirkt, diesen durch die Sympathicusoperation beseitigen.

Weiter gibt mir die Bemerkung von Reinhard zu denken, daß er die starken postoperativen Reaktionen, die nach der Strumaoperation und auch nach den primären Schilddrüsengefäßunterbindungen gewöhnlich eintreten, bei den Sympathicusoperationen nie beobachtet hat, sondern daß die Operation auch in den schwersten Fällen tadellos ertragen wurde (immerhin ist Reinhards Fall 7 mit dekompensiertem Herzfehler am vierten Tag an Herztod gestorben). Sollte diese Beobachtung von Reinhard stimmen, und die geringe Reaktion nach der Sympathicusoperation sich als feststehende Tatsache ergeben, so wäre es vielleicht möglich, bei geeigneten Fällen primär am Sympathicus zu operieren, so die Operationsgefahr zu vermindern und dann erst in einer zweiten Sitzung, wenn möglich, die Struma oder deren Gefäße anzugreifen. Allerdings haben Müller und Partsch bei ihren 5 Kranken dieselben starken postoperativen Reaktionen beobachtet, wie nach den Kropfoperationen.

Operiert man am Sympathicus, so wird man am besten die beiderseitige Totalresektion, in einer oder zwei Sitzungen, bei ganz schweren Fällen mindestens die Entfernung des oberen Halsganglions vornehmen. Erlaubt es der Krankheitszustand, wird vorteilhafterweise wegen der besseren Einwirkung auf das Herz das oberste Brustganglion mit entfernt.

Die genaue Durchsicht des Schrifttums zwingt zu dem Schluß, daß das Verhältnis zwischen Basedow und Sympathicus auch in praktisch-operativer Beziehung noch nicht völlig geklärt ist, und daß weitere zielbewußte Studien auf diesem Gebiete notwendig sind.

VI. Halssympathicusoperationen und Augenerkrankungen.

Eine weitere Indikation zur Sympathicusoperation am Hals ergab sich aus den Verhältnissen des Sympathicus zum **Auge.** Außer der besseren Blutversorgung, welche die Sympathicuslähmung herbeiführen kann, hat sie ja für das Auge den bekannten Hornerschen Symptomenkomplex zur Folge, d. h. Enophthalmus, Miosis und Verengerung der Lidspalte, demnach das gerade Gegenteil der Augenerscheinungen beim Basedow. Jedoch wurde die Sympathicusoperation nicht bloß beim Basedow, sondern auch bei anderen Augenerkrankungen ausgeführt, insbesondere beim **Glaukom.** Die Operation beim Glaukom wurde in erster Linie von Abadie vorgeschlagen, der die Hypothese aufgestellt hatte, daß alle Erscheinungen des Glaukoms von einer aktiven Erweiterung der Blutgefäße des Auges herrühren; diese aktive Gefäßerweiterung führte er auf einen Tonus der vasodilatatorischen Fasern des Sympathicus zurück. Die Entfernung des Sympathicus und damit dieses vasodilatatorischen Tonus könnte natürlich sehr wohl dann das Glaukom bessern. Allein diese Abadiesche Hypothese ist wohl sicher unrichtig. Die Operation würde aber beim Glaukom besonders auch deshalb wohl in Frage kommen können, da sie, besonders in der Brüningschen Modifikation, die Tension des Bulbus herabzusetzen scheint. So fand Brüning bei zwei Kranken auf der operierten Seite eine Tension von 24 und 12, auf der nichtoperierten von 30 und 18.

Die Operation wurde von einer großen Anzahl Ophthalmologen und Chirurgen ausgeführt, so von Chipault, Dodd, Jonnescu, Burghard, Cattanneo, Peugnez u. a. Es wurde im allgemeinen nur das obere Ganglion der kranken Seite entfernt.

Wilder stellte 1904 68 Operationen bei Glaukom zusammen mit 15 Besserungen. Ziehe und Axenfeld hatten schon 1902 74 Fälle, 69 aus der Literatur und 5 eigene, zusammengestellt. Sie kommen zu dem Schluß, daß bei allen Glaukomfällen, bei denen die bisherige Therapie versage oder nicht ausreiche, die Exstirpation des Halssympathicus als Versuch gerechtfertigt und empfehlenswert sei; sichere Hilfe sei aber keineswegs von ihr zu erwarten. Beim einfachen und beim chronisch-entzündlichen Glaukom, bei denen zwar eine Reihe günstiger Erfolge erzielt wurde, sei die Sympathicusexstirpation ohne vorherige Iridektomie nur gerechtfertigt, wenn die Iridektomie oder Sklerotomie verweigert werde, wenn die Iridektomie auf dem anderen Auge geschadet habe, und beim hämorrhagischen Glaukom. Beim akut entzündlichen Glaukom sei die Sympathektomie zu verwerfen.

Empfohlen wird die Exstirpation des oberen Ganglion der kranken Seite. Die exstirpierten Ganglien zeigten ausgesprochene Bindegewebseinlagerungen, keine Nervendegeneration.

Ganz ähnliche Grundsätze stellte Rohmer etwa zur gleichen Zeit auf, auf Grund der Erfahrungen bei 17 Operationen wegen Drucksteigerungen verschiedener Art.

Medow erweiterte 1905, ebenfalls unter Axenfelds Leitung, die Ziehesche Statistik auf 102 derartige Operationen; er kommt zu denselben Schlüssen wie Axenfeld und Ziehe.

Anscheinend hat die Sympathicusoperation beim Glaukom weiterhin fast allen Boden verloren. Erst in neuerer Zeit wurden wieder dahingehende Versuche von Leriche bekannt, der das periarterielle sympathische Geflecht der Carotis entfernte. Auch die Kieler Augenklinik ließ diese Operation bei einem etwas eigenartig verlaufenden Glaukomfall ausführen mit nicht ungünstigem Erfolge (s. Kappis, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 52).

Außer bei Glaukom wurden noch Operationsversuche bei anderen Augenerkrankungen gemacht, so 1920 bei **Opticusatrophie** von Abadie. Dieser resezierte 1 cm des periarteriellen Plexus der Carotis bei einer Atrophie, bei der das nasale Gesichtsfeld aufgehoben war. Der unmittelbare Erfolg war ein glänzender, das Gesichtsfeld wurde in annähernd 2 Wochen normal; aber 2 Monate später verschlechterte es sich wieder und wurde ebenso, wie es vor der Operation gewesen war. Ball hält die Operation bei Opticusatrophie für versuchenswert.

Ferner wurde die Sympathicusoperation schon ausgeführt bei Hydrophthalmus, allerdings mit unsicherem Erfolg.

Weiter wäre noch hinzuweisen auf den vorerwähnten Fall von Herpes ophthalmicus, den Leriche mit bestem Erfolge operierte.

Whitehead berichtet über einen Kranken, der bei traumatischer Iridocyclitis eines Auges am zweiten Auge eine sympathische Iritis mit sekundärem Glaukom bekam: Paracentese der vorderen Kammer, Iridektomie und Sklerotomie ohne Erfolg. Erst die Entfernung des oberen Sympathicusganglion brachte sofortige und dauernde Heilung.

Eine weitere Indikation von seiten des Auges stellte Leriche auf. Er durchtrennte den Sympathicus unterhalb vom ersten Halsganglion, um bei einer Facialislähmung den mangelhaften Lidschluß bzw. Lagophthalmus zu beseitigen. Der Erfolg der Operation ist nach den beigegebenen Abbildungen ein geradezu hervorragender, so daß man bei ähnlichen Fällen die Operation stets wieder vorschlagen darf. Auch Patel und Santy operierten einige Male aus dieser Indikation mit sehr gutem Erfolg; insbesondere soll ein fast willkürlich erscheinender Lidschluß zustande kommen. Die Erklärung dieser tatsächlichen Erfolge ist recht schwierig.

Für das Auge befürchtete Cattanneo auf Grund von Tierexperimenten Blutungen in der Chorioidea und Retina, Peugnez eine Atrophie des Bulbus. Demgegenüber hebt Cutler hervor, daß die Entfernung des Halssympathicus dem Auge nie geschadet habe, daß andererseits die Möglichkeit einer Besserung eine sehr große sei. Der Ansicht von der Unschädlichkeit der Sympathicusoperation für das Auge wird man sich auf Grund der vieljährigen Erfahrungen bestimmt anschließen können. Die geringe Entstellung durch den Enophthalmus wird meist mit der Zeit geringer und wird im allgemeinen ohne Klagen hingenommen.

Über andere Indikationen für die Halssympathicusoperation von seiten des Auges ist nichts bekannt geworden. Insbesondere ist die von Sinitzin beobachtete Besserung der Heilung neuroparalytischer Störungen anscheinend nicht auf den Menschen, wenn auch nur versuchsweise, übertragen worden. Allerdings weist Leriche 1922 auf die Keratitis neuroparalytica und die Heilung rezidivierender Hornhautgeschwüre bei hypästhetischer Hornhaut durch periarterielle Sympathektomie an der Carotis hin.

Es ließen sich bei den bisherigen Erfahrungen mit der Sympathektomie auch sonst noch manche Augenkrankheiten denken, bei denen die Operation vielleicht auch Erfolg haben könnte.

VII. Halssympathicusoperationen und Erkrankungen am Hals und Arm.

Auch für Krankheiten am **Hals**, außer Basedow, und am Arm wurde die Halssympathicusoperation schon angewandt, allerdings nur ganz vereinzelt.

Wegen eines Torticollis spasticus ausgeführt, konnte sie natürlich keinen Erfolg bringen.

Bilancioni und Tarantelli fanden nach Entfernung des Plexus der Carotis communis bei Hunden eine sofortige starke Ischämie im Gebiete des Stimmbandes, der inneren Epiglottisfläche, häufig des ganzen Vestibulun des Kehlkopfs der operierten Seite. Außerdem trat, trotz sicherer Nichtverletzung des Vagus, eine Bewegungsstörung des Larynx, häufig eine leichte Stimmbandparese ein. Die Erscheinungen gingen allmählich wieder zurück und waren nach 7 Wochen völlig verschwunden. Reizung des sympathischen Carotisgeflechts ergab bei leichten Reizen Hyperämie des Larynx, bei stärkeren Ischämie mit einer Adduktionsparese.

Von den Operationen am Menschen her sind Beobachtungen, die in diesem Sinne gedeutet werden können, nicht bekannt geworden.

Ein Versuch, die Beobachtung der beiden Untersucher therapeutisch auszunutzen, oder ein dahingehender Vorschlag ist nicht gemacht worden.

Am **Arm** scheinen im Gegensatz zu der geringen Anwendungsmöglichkeit der Operation bei Halskrankheiten zuweilen Indikationen für die Halssympathicusoperation vorzukommen.

Schon 1902 hatte Cavazzani das mittlere und untere Halsganglion reseziert bei einer aufsteigenden Neuralgie, die von einer Verletzungsnarbe des linken Zeigefingers ausging und eine Muskelparese zur Folge hatte. Die Schmerzen wurden geringer, die Funktion besserte sich.

Ebenfalls wegen Armerkrankungen hat neuerdings Brüning auch Sympathicusoperationen am Hals vorgenommen. Bei einer Sklerodermie entfernte er den ganzen Halssympathicus, einschließlich des Ganglion stellatum und machte zugleich eine periarterielle Sympathektomie an der Carotis; bei einer Raynaudschen Gangrän entfernte er in erster Linie das Ganglion stellatum. Die peripheren Folgen der Ganglionentfernung waren stärker als die der periarteriellen Sympathektomie, welche an der Brachialis des anderen Arms gemacht worden war (s. S. 642). Brüning glaubt, daß dies daher komme, weil mit der zentralen Sympathicusentfernung nicht bloß die periarteriellen sympathischen Bahnen, sondern auch die Sympathicusfasern, die in und mit den langen Nerven ziehen, unterbrochen werden. Wegen des erheblich größeren Eingriffs, den die Ganglionoperation darstellt, will er diese jedoch nur angewandt wissen bei ganz besonders schweren vasomotorisch-trophischen Neurosen, insbesondere dann, wenn durch Veränderungen im Gesicht die Halsganglionoperation schon an sich angezeigt ist.

Am Arm der operierten Seite der Brüningschen Kranken mit Angina pectoris vasomotorica war nach der Operation der Blutdruck dauernd niedriger, bis zu 20 mm Hg, die Temperatur anfangs bis zu 5° erhöht, die Schweißsekretion stark herabgesetzt.

VIII. Die operative Behandlung der Angina pectoris.

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Halssympathicusoperation ist neuerdings aufgekommen. Die Operation verfolgt dabei das Ziel der Beseitigung der Schmerzen bei **Angina pectoris** und ähnlichen Zuständen.

Gar nicht so selten — bei organischen Herz- und Aortenerkrankungen der verschiedensten Art, in erster Linie Coronararteriensklerose, bei Vergiftungen, auf nervöser oder vasomotorischer Grundlage oder auch aus unbekannten Gründen — werden ja bekanntlich vom Herzen oder der Aorta aus Anfälle von außerordentlich heftigen Schmerzen oder auch dauernde Schmerzen ausgelöst, die meist zunächst hinter dem Brustbein sitzen, aber auch in den meist linken Arm, in den Hals, Rücken, Hinterkopf oder Bauch, besonders Magengegend ausstrahlen. Die Anfälle gehen oft mit Erstickungsgefühl, Atemnot, großer Todesangst und ähnlichen subjektiven Erscheinungen einher und werden von den Kranken meist außerordentlich gefürchtet. Nicht so selten erfolgt im Anfalle der Tod.

Die innere Behandlung muß sich auf Nitroglycerin und verwandte Mittel neben den gewöhnlichen Herz- und schmerzlindernden Mitteln beschränken; sie ist, wenn die Erkrankung nicht durch luische Veränderungen, Vergiftungen oder Neurosen bedingt ist, meist verhältnismäßig wenig erfolgreich. Ob das Zülzersche Depressin eine Besserung bringen wird, muß noch abgewartet werden. Zweifellos können aber auch schwere Schmerzen wieder dauernd verschwinden.

Eine besondere Schwierigkeit für eine zielsichere interne und insbesondere chirurgische Behandlung liegt darin, daß uns zur Zeit noch

nicht bekannt ist, welche anatomischen Veränderungen und welche physiologischen Vorgänge die dauernden und die anfallsweise auftretenden Schmerzen auslösen.

Pathologisch-anatomisch findet man teils Coronararteriensklerose, teils arteriosklerotische oder luische Veränderungen der Aorta, aber auch andere organische Herzstörungen; es soll jedoch auch Kranke geben, die in einem Anfall von Angina pectoris gestorben sind, bei denen auch die sorgfältigste Sektion weder am Herzen noch an den Coronar- noch großen Gefäßen eine pathologisch-anatomische Veränderung finden konnte. Bei den letzteren nimmt man dann eine funktionelle oder Nervenstörung als Ursache an. So fehlt uns die sichere Kenntnis der pathologisch-anatomischen Grundlage für die Schmerzentstehung. Bei den verschiedenen bekannt gewordenen Befunden muß man wohl annehmen, daß verschiedene anatomische Ursachen möglich sind.

Pathologisch-physiologisch wissen wir fast noch weniger, welcher Vorgang oder welche Vorgänge zu den Schmerzen führen können und führen. Es wurden schon Herzkrämpfe, Kranzarterienspasmen, Herzlähmung, plötzliche Herzerweiterung mit plötzlicher Herzwandspannung, Neuralgie der Herznerven u. a. m. angenommen; nichts konnte bisher voll befriedigen. Im allgemeinen nimmt man als wahrscheinlichstes an, daß die Schmerzen mit Vorgängen in den Coronargefäßen oder der Aorta zusammenhängen. Wir wissen aber nicht einmal sicher, wo der Schmerz entsteht, im Herzen, der Aorta oder der Umgebung des Herzens oder der Aorta.

Als sicher ist anzunehmen, daß sowohl vom Herzen selbst, besonders von den Herzgefäßen, als auch von der Aorta, insbesondere ihrer Umgebung, zentripetale, wohl auch sensible Nerven ausgehen, was durch Tierversuche (Goltz, Gilbert, Sano u. a.) längst bewiesen ist. Von einer von beiden Stellen, vielleicht auch von beiden zugleich müssen die Schmerzanfälle ausgelöst werden, wenn sie visceral-sensibel bedingt sind und nicht in der spinal-sensibel versorgten Herzumgebung zustande kommen. In neuerer Zeit nehmen besonders Rudolf Schmidt (Prag) und Wenckebach an, daß die Schmerzen in dem die Aorta umgebenden Plexus aorticus zustande kommen. Ich habe aus dem bisher Bekannten, unter möglichst objektiver Würdigung alles Für und Wider, den Eindruck gewonnen, daß die Schmerzen sowohl vom Herzen wie von der Aorta ausgelöst werden können, daß aber die Entstehung vom Herzen aus sicher von wesentlicher Bedeutung ist.

Einerlei nun, ob die visceral bedingten Schmerzen der Angina pectoris von der Aorta oder vom Herzen ausgehen, die sensible zentripetale Leitung ist nur möglich auf dem Wege über den Sympathicus, und zwar die drei Rami cardiaci zu den drei Halsganglien, oder über den Vagus, beim letzteren in erster Linie über den sogenannten Nervus depressor (s. u.). Daß die Vagusäste die schmerzvermittelnden Nerven seien, nehmen Wenckebach, Eppinger und Hofer an. Die meist verbreitete Auffassung geht aber dahin, daß die Herz- und Aortensensibilität auf dem Weg über die Nervi cardiaci zum oberen Brustganglion und den drei Halsganglien des Sympathicus, in erster Linie den mittleren und unteren, und durch diese hindurch zum Rückenmark und Gehirn weiter geleitet werde. Auch mir erscheint der letztere Weg als der wahrscheinlichere.

Es erscheint aber fraglich, ob alle Schmerzen bei der Angina pectoris visceral bedingt sind; so können die Schmerzen im Rücken, in der Brustwand, in der Magengegend vielleicht am leichtesten durch die Annahme einer Schmerzentstehung in der (spinal-sensibel versorgten) Herzumgebung (Herzbeutel, Brustwand, Wirbelgegend) erklärt werden. Für die Ausstrahlungen in Hals, Kiefer, Hinterkopf, Nierengegend muß in erster Linie wieder der Sympathicus herbeigezogen werden. Der Phrenicus scheint für die Schmerzentstehung sicher keine Rolle zu spielen.

So sind, im ganzen genommen, unsere Kenntnisse über Schmerzursache, Schmerzursprungsort und Schmerzleitung bei der Angina pectoris durchaus unsicher. Die chirurgische Therapie entbehrt daher von vornherein der festen Grundlage.

Schon am 25. Mai 1899 hat der französische Physiologe François Frank in einem Vortrag vor der französischen Akademie der Wissenschaften ausgeführt, daß die zentripetalen Leitungen von Aorta und Herz in erster Linie über das untere Hals- und das obere Brustganglion und über den Sympathicusstamm am Hals zum unteren Hals- und oberen Brustmark zögen, und daß man auf Grund dessen auch auf den Gedanken kommen könnte, durch Resektion der Ganglien und des Stammes des Sympathicus am Hals die Angina pectoris zu beseitigen.

Auf Grund dieses Frankschen Vorschlags hat dann Jonnescu, nachdem er jahrelang einen geeigneten Fall gesucht hatte, zum ersten Male am 2. April 1916 die Resektion des linken Halssympathicus zur Beseitigung einer Angina pectoris mit vollem Dauererfolg ausgeführt, und zwar des Stammes mit mittlerem und unterem Hals- und oberem Brustganglion, die er mit Frank als Überleiter ansah.

Fall 1: 38jähriger Mann mit sicherer Lues III, Aortenerweiterung und Anfällen von Angina pectoris: den ersten am 19. 12. 1915, den zweiten im Januar 1916, den dritten am 14. 3. 1916, den vierten am 18. 3. 1916 und den fünften Ende März 1916. Die Anfälle waren außerordentlich schmerzhaft, von schwerstem Erstickungsgefühl und Todesangst begleitet, so daß sich der Kranke jedem Eingriff unterziehen wollte. Die Operation bestand in Resektion der zwei untersten Hals- und des obersten Brustganglion. Nach 3 Tagen folgte noch ein Anfall von Herzangst, sonst war der Mann noch nach 4 Jahren völlig beschwerdefrei, hatte aber objektiv eine unregelmäßige Aorten- und eine geringe Herzerweiterung. Pulszahl vor der Operation 44—52, nach der Operation dauernd 68—74 in der Minute.

Den zweiten Fall operierte Jonnescu am 13. 6. 1921:

Fall 2: 54jähriger Mann, ebenfalls Luiker, seit 8 Jahren zunehmende Anfälle von Herzschmerz und Erstickungsgefühl, Ausstrahlung in den linken Arm und die linke Halsseite. Spezifische Behandlung ohne Erfolg. Starke Aortenerweiterung, Herzhypertrophie, chronische Bronchitis mit Emphysem, Wassermannreaktion positiv. Nach der Operation waren die Schmerzen weg, die Atmung frei, Gang und Treppensteigen ohne Erstickungsgefühl; zunehmende Besserung noch nach 4 Monaten.

Der erste Jonnescusche Fall wurde bekannt durch einen Vortrag vor der medizinischen Akademie in Paris im Oktober 1920, der zweite durch einen Vortrag ebenda am 25. 10. 1921.

Bei der Aussprache zu dem letzteren Vortrag wies Tuffier darauf hin, daß er schon 1911 bei einem diffusen Aortenaneurysma die aufsteigende Aorta, anscheinend durch Sternumresektion, bloßgelegt und das Aneurysma mit Fascie umhüllt habe; da auf diese Weise auch das Sympathicusgeflecht der Aorta ascendens entfernt worden sei, seien die Schmerzen besser geworden.

Diese Operation sei, nach Tuffier, nicht gefährlicher als die Sympathicusresektion am Hals und biete den Vorteil, die pathologische Veränderung in vivo feststellen zu können. — Auch Leriche hat 1913 eine Entnervung der Aorta bei schmerzhaften Aortenerkrankungen vorgeschlagen.

Bei der ebengenannten Aussprache führte Tuffier auch einen Kranken an, bei dem er in Äthernarkose die Sympathicusoperation am Hals ausgeführt hatte:

Fall 3: 50jähriger Mann, Arteriosklerose. Unerträgliche, immer häufiger werdende Schmerzanfälle. Unteres Hals- und oberes Brustganglion (wohl nur links) entfernt; beim Zug am Ganglion Atemstillstand und Pulsunregelmäßigkeit, dennoch Operation störungslos ertragen. Schmerzfrei. Keine längere Beobachtungszeit bekannt geworden.

Sonst hat Jonnescu nur langsam Nachahmer gefunden. Man nahm die Operation wohl mit dem Mißtrauen auf, das bei der bisherigen Geschichte der Halssympathicusoperationen wohl berechtigt ist.

Auf dem Deutschen Chirurgenkongreß 1922 habe ich auf die Operationen von Jonnescu und Tuffier hingewiesen und ausgeführt, daß es sich um einen theoretisch wohlbegründeten Eingriff handle, da über den Sympathicus am ehesten der Weg gehen müsse, der die viscerale Schmerzleitung von Herz und Aorta her vermittle.

In Deutschland hat die erste Operation wegen Herzschmerzen Brüning ausgeführt bei einer Kranken, deren Anfälle als Angina pectoris vasomotorica aufgefaßt wurden.

Fall 4: 59jährige Frau, seit 1911 Anfälle von Herzklopfen, Herzschmerzen und Herzangst. Seit 1920 Anfälle zahlreicher und stärker, gleichzeitig anfallsweiser Angiospasmus im linken Fuß. Wegen des letzteren periarterielle Sympathektomie an der Femoralis mit Besserung, ohne völlige Heilung. Die Herzschmerzanfälle traten weiterhin etwa alle 2 Tage auf, dabei Cyanose, Atemnot, heftigste Schmerzen unter dem Brustbein, in den linken Arm ausstrahlend; im Anfall Blutdrucksteigerung von 150 auf 240 mm Hg. Operation 16. 1. 1923; Exstirpation des linken Grenzstranges vom unteren Pol des oberen Halsganglion bis unterhalb vom Ganglion stellatum. 9 Monate nach der Operation noch völlige Heilung, Blutdruck zwischen 140 und 160 mm Hg.

Ferner hat Brüning noch 3 Kranke mit Hypertension bei verschiedenartigen Herzleiden operiert, bei denen er durch die Entfernung des Halssympathicus den Blutdruck herabsetzen wollte; bei diesen hat er nicht nur den Grenzstrang des Sympathicus und die Halsganglien entfernt, sondern auch die periarterielle Sympathektomie an den benachbarten großen Gefäßen ausgeführt (Carotis, Subclavia, Vertebralis), um so eine stärkere Blutdrucksenkung herbeizuführen. Der beabsichtigte Erfolg trat nicht ein.

Ich habe auch eine Kranke mit Angina pectoris operiert:

Fall 5: 62jährige Frau. Seit 3 Jahren zunehmende Schmerzen in der Herzgegend mit Ausstrahlung in den linken Arm, die Schmerzen traten bei jeder leichten Anstrengung, schon nach ein paar Schritten, auf und trotzten der gewöhnlichen inneren Behandlung von den verschiedensten Seiten. Nichts von Lues. Da der Zustand unerträglich war, wünschte die Kranke die Operation dringend. Allgemeinzustand befriedigend; etwas abgemagert und blaß; kein Ödem, Herz und Aorta nicht vergrößert, keine Geräusche; systolischer Blutdruck schwankend zwischen 170 und 200 mm Hg. Operation am 24. 4. 1923 in örtlicher Betäubung. Entfernung des ganzen linken Halssympathicus von der Schädelbasis bis zum zweiten Brustganglion. Operation und postoperativer Verlauf völlig glatt.

Bei der Operation fiel auf, daß die Kranke, als am ersten Brustganglion etwas gezogen wurde, um dasselbe von der Wirbelsäule gut abtrennen zu können, über einen in den Rücken ausstrahlenden plötzlichen Schmerz klagte.

Der systolische Blutdruck sank mit der Operation auf etwa 110 bis 140 und blieb auf dieser Höhe zunächst 4 Monate lang, ist in der letzten Zeit wieder etwas gestiegen.

Nach der Operation zunächst die oben beschriebenen Schmerzen im Rücken, dann heftige Schmerzen in der linken Schulter, die sicher durch eine leichte Arthritis des Schultergelenks bedingt waren; nach 2 Monaten bekam sie eine Bronchopneumonie, während der Schulter- und Rückenschmerzen verschwanden; nachher traten sie nur noch leicht auf, verschwanden allmählich vollkommen. Dagegen begannen 4 Monate nach der Operation bei Anstrengungen, besonders nachmittags nach 3 Uhr, wieder Schmerzen hinter dem Schwertfortsatz und im Rücken mit „Herzwasser", Angstgefühl, Zustände, die zweifellos wieder als anginös aufgefaßt werden müssen und mit der Zeit stark zugenommen haben. Die Ausstrahlung in den Arm fehlt.

Auch Kümmell hat bei einer 60jährigen Kranken mit Angina pectoris den linken Halssympathicus operiert; die Anfälle blieben nach der Operation aus. Weiteres ist über diesen 6. Fall nicht bekannt geworden.

Dann hat der Amerikaner Pleth bei 4 Kranken auch den linken Halssympathicus entfernt; einer starb an Aspirationspneumonie, 3 sind schmerzlos. Nähere Angaben fehlen.

Weiterhin haben die Amerikaner Coffey und Brown bei 5 Kranken mit Angina pectoris Sympathicusoperationen ausgeführt. Sie gingen von der als physiologisch gewürdigten Tatsache aus, daß die Herzschmerzen auf dem Wege über die Rami cardiaci zu den sympathischen Ganglien am Halse, besonders den unteren und mittleren und durch dieselben hindurch zu den spinalen Ganglien und zum Rückenmark weiter geleitet werden. Sie beabsichtigten, jede Schädigung zu vermeiden, und wollten deshalb die Operation in verschiedenen Sitzungen ausführen; sie wählten für die erste Sitzung den einfachsten Eingriff. Deshalb durchtrennten sie bei ihrem ersten Kranken in der ersten Sitzung den Stamm des Sympathicus unterhalb vom oberen Halsganglion und zugleich alle Rami cardiaci, die zum oberen Ganglion führten, nur links. Auffallenderweise verschwanden nach dieser doch nur als sehr teilweise aufzufassenden Sympathicusoperation die Schmerzen und Anfälle vollständig. Sie wiederholten darauf die Operation noch dreimal, einmal exstirpierten sie das obere Halsganglion. Auch bei diesen vier Kranken war der Erfolg ein guter.

Fall 1: 51jähriger Mann, seit 1917 Kurzatmigkeit, die ein halbes Jahr vor dem Behandlungsbeginn stärker wurde; zugleich leichter Schmerz in der Herzgegend und allgemeine, ziemlich starke, nervöse Erscheinungen; akzentuierter zweiter Aortenton, Herz leicht vergrößert. Trotz bester innerer Behandlung von 1 jähriger Dauer besserte sich der Zustand nicht, vielmehr wurden die Herzanfälle häufiger und heftiger. Blutdruck 104/144, in einem Anfall 128/165. Die Operation wurde in der typischen Weise ausgeführt. Nach einem Monat klagte der Kranke noch über Kurzatmigkeit und Oppressionsgefühl schon nach leichten Anstrengungen; Brustschmerzen hat er nicht mehr gehabt. Puls normal, Blutdruck 80/132. Leichte Schmerzen in der linken Schulter mit Steifheitsgefühl im Arm, die auf eine Schultergelenkstörung zurückgeführt wurden; dumpfes Gefühl im Bereich der Narbe.

Fall 2: 62jähriger Mann, vor einigen Monaten erster Anfall von Herzschmerzen mit Schmerzen auf der Brust, mit Dyspnoe und Cyanose. In der Folgezeit noch 8 Anfälle, die letzten drei schwerer als die vorhergegangenen. Kurzatmigkeit wurde stärker. Befund: Cyanose, irregulärer Puls, starke Herzverbreiterung, Blutdruck 130/240, Lebervergrößerung. Auf Digitalis Besserung, aber weitere Anfälle von Angina. Operation am 9. 12. 1921. Nach 2 Wochen waren alle Symptome verschwunden. Bei der Entlassung trat ein leichter substernaler Schmerz auf, der 15 Minuten dauerte, ähnlich den Schmerzanfällen vor der Operation, aber milder. Zu Hause machte der Kranke eine Bronchopneumonie durch, die er gut überstand. Nach 5 Monaten steht er in voller Arbeit, ohne Kompensationsstörungen und ohne Angina.

Fall 3: 54jähriger Mann, erste Aufnahme 30. 11. 21, schwere Kompensationsstörung seit 8 Tagen mit Beinödem, Herzverbreiterung, starken Herzgeräuschen, schwerer Dyspnoe und Herzschmerzen. Zunächst konservative Behandlung, Entlassung 17. 1. 1922. Neuaufnahme wegen eines ähnlichen Anfalles, wieder Besserung auf innere Behandlung, aber 10. 2. 1922 neuer Anfall. Deshalb Operation in örtlicher Betäubung, Entfernung des oberen Ganglion, keine Schmerzen mehr.

Fall 4: 54jähriger Mann, 1899 Lues, stark positiver Wassermann trotz intensivster spezifischer Behandlung. Seit 1914 Herzklappenfehler, gelegentlich Anfälle von Herzschmerzen, die in die obere Brustgegend und in den linken Arm, insbesondere Ellbogen und Volarseite von Vorderarm und Hand, ausstrahlten und schon nach leichter Anstrengung kamen. Seit 1915 immer wieder Schmerzen in der Aortengegend, am Herzen Mitralinsuffizienz und -stenose und Aorteninsuffizienz; wahrscheinlich chronische Aortitis und beginnendes Aneurysma. Da die Schmerzen trotz innerer Behandlung immer wiederkamen, Operation in Narkose, Durchtrennung des Hauptstammes und des Cardiacus superior des Halssympathicus.

Kurz nach der Operation leichter Schmerz anginöser Art für 5 Minuten. Nach einigen Tagen begannen leichte Schmerzanfälle auf der Beugeseite des linken Vorderarmes aufzutreten. Nach einem Monat hatte er keine Herzschmerzen mehr bekommen, hatte aber zeitweise Druck auf der Brust und die Schmerzen im Vorderarm.

Fall 5: 44jähriger Mann, seit 1 Jahr starker Schmerz in Brust und beiden Vorderarmen bei Anstrengung. Die Anfälle nahmen zunächst zu, verschwanden für einige Monate, kamen dann aber wieder. Befund: Stark positiver Wassermann, Herzverbreiterung, doppeltes Geräusch über dem ganzen Herzen. Operation in typischer Art, im Zustande starker Dyspnoe. Nach 6 Stunden starb der Kranke an einem Herztod.

Auf dem Inneren Kongreß 1923 in Wien haben Eppinger und Hofer noch über eine weitere Operationsart für die Angina pectoris berichtet, die sich aufbaut auf der Annahme, daß der Schmerz bei der Angina pectoris ein Aortenschmerz sei, und daß die Schmerzleitung über den Nervus depressor cordis gehe. Sie durchtrennten oder resezierten daher diesen Nerven an seinem Abgange vom Vagus bzw. Laryngeus superior.

Fall 1: 54jährige Frau, litt seit $^3/_4$ Jahren bei jeder Anstrengung, aber auch spontan an Brustschmerz mit Ausstrahlung in Arme und Schultern. Linksseitige Operation am 22. 8. 1922, 8 Monate danach nur noch gelegentlich leichtes Oppressionsgefühl.

Fall 2: 63jähriger Mann, seit 5 Jahren typische Anfälle von Angina pectoris mit Brustschmerzen und Ausstrahlen in rechte Schalter und Hals. In den letzten 5 Wochen Anfälle täglich, besonders nachts. Operation am 9. 1. 1923 beiderseits, seitdem frei von Brust-Armschmerz.

Fall 3: 49jähriger Mann, mit schwerer Aorteninsuffizienz und luischer Aortitis, seit 2 Jahren schwerste Anfälle, die nach beiderseitiger Operation am 26. 2. 1923 vollständig aufhörten. Jedoch trat 7 Tage nach der Operation beiderseitige Posticuslähmung der Stimmbänder auf, die eine Tracheotomie notwendig machte. Der Kranke starb 2 Tage darauf an einer Bronchopneumonie.

Fall 4: 57jährige Frau, seit April 1922 typische Anfälle mit Brustschmerzen und Ausstrahlen in die Arme bis in die Finger. Operation am 28. 2. 1923 beiderseits; rechts fand man keinen Depressor, links war er stark entwickelt. Seitdem ist die Kranke völlig schmerzfrei.

Fall 5: 73jähriger Mann, Schmerzanfälle 3—4 mal in der Woche, auf der Brust. Nach der Operation, die am 4. 4. 1923 linksseitig gemacht wurde, vollständig schmerzfrei.

Bei einem 6. Kranken von 54 Jahren, der am 23. 3. 1923 links, am 18. 4. 1923 rechts operiert wurde, war die Diagnose der Angina pectoris zweifelhaft.

Eppinger - Hofer durchtrennten bei den in Betracht kommenden Kranken die Nerven dreimal auf beiden, zweimal auf einer Seite. Die drei beiderseitigen Operationen wurden schmerzfrei, von den einseitig ausgeführten behielt einer noch Schmerzen, aber in geringerem Grade als vor der Operation. Deshalb scheint die beiderseitige Operation angezeigt. Jedoch warnen Eppinger - Hofer davor, die Operation auf beiden

Seiten in einer Sitzung auszuführen, da Vagusstörungen ausgelöst werden können, die, wenn beiderseits, wie in ihrem Fall 3, eine Posticuslähmung eintritt, als lebensgefährlich angesehen werden müssen.

Eine sechste Vagusoperation wurde von Hotz (Odermatt) ausgeführt:

Fall 6: 65jähriger Mann, Lues durchgemacht. Seit 4 Jahren krampfartige Schmerzen in den Händen mit Fingerbeugung und Cyanose, durch Salvarsan gebessert. November 1922 Druckgefühl im Bauch. Seit Februar 1923 nach kleinen Anstrengungen Anfälle von Atemnot Angst, Druck in der Herzgegend und Schmerzen in der rechten Schulter. Anfälle nehmen zu, strahlen auch in die linke Schulter und linken Arm aus. Innere Mittel erzielen nur geringe Wirkung. 26. 4. 1923 Operation in Ätherbetäubung. Resektion des linken Depressor. Keine Anfälle mehr. Tod am 9. 5. 1923 an Herzinsuffizienz. Autopsie: Dilatation des ganzen Herzens mit Thrombosen in beiden Ventrikeln, Verschwielung der linken Ventrikelwand, ausgedehnte luische Mesaortitis, starke Coronararteriensklerose. Der Tod hing mit dem Gefäßleiden, nicht mit der Operation zusammen.

Ferner hat Borchard bei einem Kranken den N. depressor durchtrennt und gleichzeitig den Sympathicus von oberhalb des oberen bis unterhalb des mittleren Ganglion exstirpiert, beides links.

54jähriger Mann, seit dem 20. Jahr viele Störungen im autonomen System, zuweilen auch Erregungszustände; seit etwa 10 Jahren Hypertonie und Hypertrophie des linken Herzens. Seit Oktober 1922 richtige Anfälle von Angina pectoris, mit starken Durchfällen, schließlich mehrere Anginaanfälle täglich, ohne Besserung durch lange und sorgfältige innere Behandlung. Blutdruck zwischen 190—135 mm Hg. Herzgröße 13 cm nach links, 2 cm nach rechts, zweiter Aortenton akzentuiert, Spitzenstoß hebend, verbreitert. 3. 5. 1923 Operation in örtlicher Betäubung, leicht. Keine Anfälle von Angina pectoris bis auf einen leichten, angeblich, am 8. 5.; Tod am 22. 5. infolge eines Erweichungsherdes im Bereich des Endastes der linken Arteria fossae Sylvii (klinische Diagnose, keine Autopsie).

Bei der Wichtigkeit des Gegenstandes habe ich zum Zweck der besseren Übersicht alle bisher bekannt gewordenen Operationen in einer Tabelle zusammengefaßt.

I. Resektion des mittleren und unteren Hals- und oberen Brustganglions des Sympathicus, links.

Lfd. Nr.	Operateur	Alter J.	Geschlecht	Vorgeschichte, Beschwerden u. Schmerzen vor der Operation	Herzbefund	Erfolg, Ausgang und Beschwerden nach der Operation
1	Jonnescu	38	♂	Sichere Lues, seit 4 Monaten mehrere Anfälle von Angina pectoris mit Todesangst. Spezifische Behandlung ohne Erfolg.	Herz- u. Aortenerweiter. Wa.R. posit.	Geringer Anfall nach 3 Tagen, sonst noch nach 4 Jahren beschwerdefrei.
2	Derselbe	54	♂	Luiker. Seit 8 Jahren zunehmende Anfälle von Herzschmerz u. Erstikkungsgefühl, ausstrahlend in den l. Arm u. die l. Halsseite. Wa.R. +. Spezifische Behandlung ohne Erfolg.	Starke Aortenerweiter. Herzhypertrophie. (Chron.Bronchitis mit Emphysem.)	Schmerzfrei noch nach 4 Monaten, Atm. frei, kein Erstickungsgefühl mehr.
3	Tuffier	50	♂	Arteriosklerose. Unerträgliche, immer häufigere Schmerzanfälle.	Nicht angegeben.	Schmerzfrei.

II. Resektion des ganzen Halssympathicus links.

Lfd. Nr.	Operateur	Alter J.	Geschlecht	Vorgeschichte, Beschwerden, u. Schmerzen vor der Operation	Herzbefund	Erfolg, Ausgang und Beschwerden nach der Operation
1	Brüning	59	♀	Seit 1911 Anfälle von Herzklopfen, Herzschmerzen u. Herzangst. Zuletzt Herzschmerzanfälle alle 2 Tage. Cyanose, Atemnot u. heftige Schmerzen unter dem Brustbein, in den linken Arm ausstrahlend.	Vasomotor.-nervöse Angina pector. Im Anfall erheblicheBlutdrucksteigerung, bis 240 mm.	Nach 10 Monaten noch völlige Heilung.
2	Kümmell	60	♂	Angina pectoris.	Nicht angegeben.	Anfallsfrei.
3	Kappis	62	♀	Seit 3 Jahren zunehmende Schmerzen in der Herzgegend mit Ausstrahlung in den linken Arm, bei jederleicht. Anstrengung auftretend. Innere Behandlung ohne Erfolg. Lues 0.	Herz u. Aorta nicht vergrößert. Keine Geräusche. Keine Ödeme Blutdruck 170—200 mm Hg.	Ein bei der Operation aufgetretener, in d. Rücken ausstrahlender Schmerz u. heftige Schmerzen in der linken Schulter (durch leichte Arthritis bedingt) verschwand. nach 2 Monaten vollkommen. 4 Mon. nach d. Operation bei Anstrengung. Schmerzen hinter dem unteren Brustbein u. im Rücken u. Angstgefühl,die allmählich zunahmen.

Außerdem hat Pleth die Operation nach der Jonnescuschen Technik, d. h. Halssympathicusexstirpation, bei 4 Kranken mit Angina pectoris ausgeführt, anscheinend auch nur links. Die Schmerzen verschwanden sofort. Ein Kranker starb an einer Aspirationspneumonie.

III. Resektion aller Nerven zum oberen Ganglion des Sympathicus bzw. dieses Ganglion selbst links.

Lfd. Nr.	Operateur	Alter J.	Geschlecht	Vorgeschichte, Beschwerden u. Schmerzen vor der Operation	Herzbefund	Erfolg, Ausgang und Beschwerden nach der Operation
1	Coffey und Brown	51	♂	Seit 1917 Kurzatmigkeit u. leichte Schmerzen in d. Herzgegend, starke nerv. Allgemeinerscheinungen. Innere Behandlung ohne Erfolg.	Herz leicht vergrößert, 2. Aortenton akzentuiert.	Nach 1 Monat: Kurzatmigkeit u. Oppressionsgefühl schon nach leichten Anstrengungen. Keine Brustschmerzen mehr. Leichte Schmerzen in der l. Schulter (Schultergelenksstörung ?).
2	Dieselben	62	♂	Seit einigen Monaten 9 Anfälle von Herzschmerzen u. Schmerzen auf der Brust, Dyspnoe u. Cyanose. Irregulärer Puls, Lebervergrößerung. Auf Digitalis Besserung. Weitere Anfälle von Angina.	Starke Herzverbreiter.	Nach 2 Wochen alle Symptome verschwunden. Bei Entlassg. leicht. substernaler Schmerz. Nach 5 Monaten ohne Angina u. ohne Kompensationsstörungen.
3	Dieselben	54	♂	Schwere Kompensationsstör. mit Beinödem, Dyspnoe u. Herzschmerzen. Auf interne Behandlung zunächst Besserung, dann neuer Anfall.	Herzverbreiterung, starke Herzgeräusche.	Keine Schmerzen mehr.
4	Dieselben	54	♂	1899 Lues. Wassermann stark positiv trotz spezifischer Behandlung. Anfälle von Herzschmerzen in der oberen Brustgegend u. im l. Arm, besond. in Ellbogen u. Ulnar-Volarseite an Vorderarm u. Hand ausstrahlend. Seit 1915 immer wieder Schmerzen in der Aortengegend.	Seit 1914 Herzklappenfehler. Mitralinsuffizienz und -stenose und Aorteninsuffizienz; wahrscheinl. chron. Aortitis u. beginnendes Aortenaneurysma.	Kurz nach der Op. leichter anginöser Schmerz. Leichte Schmerzanfälle auf der Beugeseite d. l. Vorderarmes. Nach 1 Monat kaum Herzschmerzen mehr. Zeitw. Druck auf der Brust und Schmerzen im Vorderarm.
5	Dieselben	44	♂	Seit 1 Jahr starker Schmerz in Brust und beiden Vorderarmen bei Anstrengung. Wa.R. + + +.	Herzverbreiterung. Doppeltes Geräusch üb. dem ganzen Herzen.	6 Stund. p. oper. Herztod.

IV. Durchtrennung des Depressor vagi (1, 5, 6 links, 2, 3, 4 beiderseits).

Lfd. Nr.	Operateur	Alter J.	Geschlecht	Vorgeschichte, Beschwerden u. Schmerzen vor der Operation	Herzbefund	Erfolg, Ausgang und Beschwerden nach der Oparation
1	Eppinger u. Hofer	53	♀	Seit $^3/_4$ Jahren bei Anstrengung und spontan Brustschmerz, ausstrahlend in Arm u. Schulter.	—	Nach 8 Monaten nur noch gelegentliches leichtes Oppressionsgefühl.
2	Dieselben	67	♂	Seit 5 Jahren typ. Anfälle von Angina pectoris mit Brustschmerzen u. Ausstrahlung in r. Schulter u. Hals. Zuletzt Anfälle tägl., besonders nachts.	—	Frei von Brust- u. Armschmerzen.
3	Dieselben	49	♂	Seit 2 Jahren schwerste Anfälle bis zu 2 Stunden Dauer, besonders nachts. Innerhalb 24 Std. zwei- und mehrmals.	Schwere Aorteninsuffizienz und luische Aortitis.	Anfälle hörten vollständ. auf. 7 Tage p. oper. bdst. Postikusparese, daher Tracheotomie. Nach 2 Tagen Tod an Bronchopneumonie.
4	Dieselben	57	♀	Seit April 1922 typ. Anfälle mit Brustschmerzen u. Ausstrahlen in Arme bis in die Finger.	—	Völlig schmerzfrei.
5	Dieselben	73	♂	4—5 mal in der Woche Schmerzanfälle auf der Brust und im l. Arm mit Druckgefühl a. d. Brust.	—	Völlig beschwerdefrei.
6	Odermatt	65	♂	Lues durchgemacht. Seit 4 Jahren krampfartige Schmerzen in den Händen mit Fingerbeugung und Cyanose, durch Salvarsan Besserung; Nov. 1922 Druckgefühl im Bauch. Seit Febr. 1923 Anfälle von Atemnot, Angst u. Druck in der Herzgegend, Schmerzen in der r. Schulter, Anfallsschmerzen ausstrahlend in l. Schulter u. l. Arm.	—	14 Tage p. oper. Tod an Herzinsuffizienz. Autopsie: Dilatation des ganzen Herzens. Thromben in beiden Ventrikeln. Verschwielung d. l. Ventrikelwand. Luische Mesaortitis. Starke Coronararteriensklerose.

V. Durchtrennung des Depressor vagi und Exstirpation des Sympathicus links von oberhalb vom oberen bis unterhalb des mittleren Ganglion.

Lfd. Nr.	Operateur	Alter J.	Geschlecht	Vorgeschichte, Beschwerden u. Schmerzen vor der Operation	Herzbefund	Erfolg, Ausgang und Beschwerden nach der Operation
1	Borchard	54	♂	Seit dem 20. Jahr Störungen im autonomen System, zeitweise Erregungszustände. Seit Oktober 1922 typische Anfälle von Angina pectoris mit starken Durchfällen. Innere Behandlung ohne Erfolg. Zuletzt mehrere Anfälle täglich.	Seit 10 Jahr. Hypertonie u. Hypertrophie des linken Herzens. 2. Aortenton akzentuiert. Spitzenstoß hebend, verbreitert.	Keine Anfälle von Angina pect. bis auf einen leichten 5 Tage nach der Operation. Tod 3 Wochen nach der Operat. inf. eines Erweichungsherdes im Bereich des Endastes d. linken Art. fossae Sylvii. (Klin. Diagnose, keine Autopsie.)

Danach sind bis jetzt gegen die Angina pectoris auf insgesamt 22 Operationen fünferlei verschiedene Eingriffe ausgeführt worden:

1. Die Entfernung der beiden unteren Halsganglien und des oberen Brustganglion des Sympathicus links.

2. Die Entfernung bzw. Ausschaltung des obersten Halsganglions des Sympathicus links.

3. Die Entfernung des oberen Brust- und aller Halsganglien des Sympathicus links.

4. Die Durchtrennung des Nervus depressor vagi auf einer und auf beiden Seiten.

5. Die Entfernung des oberen und mittleren Halsganglion des Sympathicus und die Durchtrennung des Nervus depressor links.

Bei den operierten Kranken hatte es sich um Schmerzen gehandelt, die teils bei sicheren Herzfehlern, teils bei Aortenfehlern auftraten, teils vasomotorisch bedingt waren, bei denen sich aber klinisch zum Teil auch keine Ursache am Herzen nachweisen ließ.

Bei all diesen Operationen sollen die Schmerzen dauernd verschwunden sein, mit Ausnahme geringer Reste bei einigen Kranken aus den Gruppen der oberen Sympathicusoperation (Coffey - Brown, Borchard) und der nur einseitigen Vagusoperation und mit Ausnahme der von uns operierten 62jährigen Kranken mit einwandfreier Angina pectoris, bei der die Ausstrahlungen in den linken Arm wegblieben, dagegen die Schmerzen in Brust und Magengegend nach vier Monaten wiederkamen, obwohl der ganze linke Halssympathicus einschließlich des oberen Brustganglion entfernt worden war.

Daraus geht hervor, daß auch die Entfernung des ganzen linken Halssympathicus die Ursache der Angina pectoris sicher nicht beseitigt hat, daß demnach alle Sympathicusoperationen, mindestens alle einseitigen, keine gegen die Wurzel des Leidens gerichtete Operation darstellen können.

Ob die Vagusoperationen ein derartiges Mittel sind, lasse ich zunächst dahingestellt. Eppinger und Hofer wollten, soweit ich ihren Berichten entnehme, auch im wesentlichen die Schmerzleitung unterbrechen, nicht auf die Schmerzentstehung einwirken.

Was die Aufgabe der Beseitigung der Schmerzleitung anbelangt, so möchte ich aus unserer Erfahrung den Schluß ziehen, daß wir uns für den Teil der Schmerzen, der mit der Ausstrahlung in den linken Arm zusammenhing, an die richtige Adresse gewandt haben; sie sind und blieben verschwunden. Aber außer diesem Schmerzursprung und -verlauf kommen anscheinend auch noch andere Schmerzursprungs- und -leitungsstellen in Frage. Bei unseren Kranken können diese kaum mit dem Vagus zusammenhängen, vielmehr kommen wohl spinal-sensible Nervengebiete in Frage, vielleicht auch der andersseitige Sympathicus, dessen Mitentfernung Jonnescu anfangs für notwendig hielt. Allerdings habe ich gar keinen Anhaltspunkt, daß die Schmerzleitung bei dem von mir beobachteten Rezidiv über den rechten Sympathicus geht.

Jedenfalls aber kommen wir um die Tatsache, daß die Herzschmerzen nach drei verschiedenartigen Operationen (ganzer Sympathicus, nur oberstes Ganglion, Vagus) zunächst jedesmal verschwanden und unter den 17 überlebenden Kranken nur einmal nach 4 Monaten völligen Wohlbefindens wiederkehrten, nicht herum.

Diese Tatsache erfordert eingehende Überlegungen. Denn bei der Regelmäßigkeit, mit der die Schmerzen nach jeder dieser Operationen verschwunden sind, ist es kaum möglich, an ein Zufallsergebnis zu denken, sondern man muß das Verschwinden der Schmerzen mit der Operation wenigstens in Zusammenhang bringen.

Man fragt zunächst, ob nicht einfach eine beliebige Operation in der Lage ist, die Herzschmerzen zu beseitigen. Wir werden darauf bei der Wirkung der periarteriellen Sympathektomie auf die prägangränösen Schmerzen nochmals zu sprechen kommen (s. S. 692). An sich scheint mir das in höchstem Grade unwahrscheinlich.

Man fragt weiter, ob nicht einfach eine Halsoperation an sich oder wenigstens eine Operation im Bereiche des Gefäßnervenbündels diese Wirkungen auslösen könnte. Darüber läßt sich ein bestimmtes Urteil nicht abgeben, weil man bei Kranken mit Angina pectoris bisher nach Möglichkeit jede Operation vermieden hatte, und daher auch Halsoperationen bei solchen Kranken bisher nicht in größerer Zahl bekannt geworden sind. Wenn diese Annahme auch für einfache Halsoperationen von vornherein sehr unwahrscheinlich ist, so erscheint es doch nicht ausgeschlossen, daß sie bei Operationen im Gebiet der tiefen Nerven eine gewisse Berechtigung hat. Anatomie und operative Erfahrungen ergeben, wie leicht bei diesen Operationen andere Nerven, wenigstens in einzelnen Ästen, in Mitleidenschaft gezogen werden. Immerhin ließe sich die Regelmäßigkeit des Erfolges auf diese Weise kaum erklären.

Auch operative unabsichtliche Nebenverletzungen als Ursache der gleichen Wirkung bei verschiedenen Operationen sind sicher ausgeschlossen. Die Anatomie ist so klar, daß bei guter Technik höchstens ganz unwesentliche Äste des anderen Nerven unabsichtlich verletzt werden können.

Von solchen Zufälligkeiten können diese gleichbleibenden Erfolge nicht abhängen, es müssen da festere Zusammenhänge vorliegen. Am weitesten verbreitet ist die Annahme, daß die Herzaortensensibilität in erster Linie über die unteren Hals- und das obere Brustganglion des Sympathicus geleitet wird. Ob über das obere Ganglion noch ein wesentlicher Teil der Sensibilität geht, ist nicht bekannt; ausgeschlossen ist es nicht, aber nicht sehr wahrscheinlich.

Für diese Auffassung sprechen manche Gründe: Schon nach Analogie mit der sensiblen Versorgung der visceralen Organe der Bauchhöhle ist anzunehmen, daß die Schmerzleitung auch von den Brustorganen über den Sympathicus geht. — Vom Vagus aus wäre ein Ausstrahlen der Schmerzen in den linken oder den rechten Arm, die häufigsten Ausstrahlungsgebiete, gar nicht erklärbar; man müßte dann Ausstrahlungen in Larynx oder Pharynx oder den Gehörgang erwarten. Die Ausstrahlung des Schmerzes in den linken Arm, insbesondere das Ulnarisgebiet, ist am ehesten so zu erklären, daß man annimmt, daß vom Herz oder von der Aorta aus zentripetale schmerzvermittelnde Nervenfasern ausgehen, die über den Sympathicus, seine Ganglien und die entsprechenden Rami communicantes in dieselben Rückenmarkssegmente einmünden, von denen auch die sensiblen Nerven der entsprechenden Armsegmente ausgehen.

Rechtsseitige Schmerzen bei Angina pectoris sind ja verhältnismäßig selten. Morrison berichtet über eine Angina pectoris mit Ausstrahlung in den rechten Arm; autoptisch fand man schwere Veränderungen an der Pulmonalarterie und ihren Klappen, die Aorta fast frei. Drummond nimmt an, daß links ausstrahlende Schmerzen bei Aneurysmasitz an der Vorderseite des Aortenbogens vorherrschen, während beim Sitz auf der Ober- und Rückseite des horizontalen Schenkels des Aortenbogens die Schmerzen mehr zur Ausstrahlung in den rechten Arm und die rechte Schulter neigen. Als interessante, regelmäßig vorhandene Tatsache bezeichnet Drummond die Beziehung von Schmerzen im Nacken und Hinterkopf zum Ursprung der Arteria anonyma aus der Aorta. Sicheres in dieser Hinsicht ist nicht bekannt. Ich habe in der letzten Zeit einen Kranken gesehen, bei dem ein erheblicher Aortenfehler vorlag und die Schmerzen nur in Schulter und Arm rechts verlegt wurden.

Der Nervus depressor des Vagus wurde 1866 beim Kaninchen von Ludwig und Cyon gefunden; später wurde er auch beim Menschen entdeckt, wenigstens ein dem anatomischen Verlauf beim Kaninchen entsprechender Nerv, der mit einer oder mehreren Wurzeln in der Gegend des Abgangs des Laryngeus superior aus dem Vagus von letzterem oder vom Laryngeus abgeht und zur Aorta zieht. Nach Tschermak und Köster endigt der Depressor beim Tier in der Aorta. Wie aus der Zusammenstellung der menschlichen Anatomie des Depressor durch Hofer und Odermatt hervorgeht, scheint dieses keinesfalls ganz feststehend und regelmäßig zu sein (Kreidmann, Finkelstein, Bernhardt, Schuhmacher u. a.); reichliche Verbindungen zum Sympathicus (Störk und Alpiger) scheinen vorzukommen. Über die physiologische Aufgabe des Depressor beim Menschen wissen wir nichts Direktes;

wir schließen nur vom Tier, in erster Linie dem Kaninchen aus, bei dem zentripetale Reizung des Depressor eine Blutdrucksenkung, anscheinend durch reflektorische Erweiterung der Gefäße des Splanchnicusgebiets zur Folge hat; der Nerv regelt demnach anscheinend den Blutdruck bei Überanstrengung des Herzens. Dennoch scheint nach Versuchen von Gigon und Ludwig eine Durchtrennung eines oder beider Depressoren ohne dauernde Folgen zu sein; Cyon hält sie allerdings nicht für ungefährlich. Der Verlauf bei den Operierten von Eppinger - Hofer beweist aber die Gefahrlosigkeit der Operation. Eine weitere Aufgabe hat der Nerv nach Cyon, der ihn, ohne nähere Begründung, als wichtigsten sensiblen Herznerven bezeichnet. Odermatt hat bei Reizung der als Depressor aufgefaßten Vagusäste keine Blutdruckänderungen gesehen; er erwähnt nur geringe Schmerzen, die dabei in der Brust auftraten. Unsere Kenntnisse in dieser Beziehung sind fast noch geringer als die über die Sensibilität des Brustsympathicus.

Bei dieser Unsicherheit unserer Kenntnisse wäre eine Klärung der auftauchenden Fragen durch den Tierversuch höchst erwünscht. Allein diese Möglichkeit ist, von technischen Schwierigkeiten ganz abgesehen, sehr gering. Erstens kennen wir beim Tier keine Angina pectoris. Zweitens sind die anatomischen und physiologischen Verhältnisse beim Tier mit Ausnahme vielleicht der uns Deutschen zur Zeit nicht zugänglichen Affen von den menschlichen so verschieden, daß sie kaum zu einer sicheren Entscheidung herangezogen werden können.

Wir müssen also die Tatsache, daß es bis jetzt durch drei verschiedene Operationen gelungen ist, die Schmerzanfälle im Sinne einer Angina pectoris zu beseitigen, ohne sichere Kenntnisse zu erklären suchen, eine Aufgabe, die kaum lösbar ist. Nimmt man die am meisten verbreitete physiologische Auffassung, daß die Schmerzleitung vom Herz bzw. der Aorta durch den Halssympathicus, in erster Linie seine zwei unteren Halsganglien und das obere Brustganglion geht, als das Wahrscheinlichste an, so wäre die Entfernung dieser Ganglien die sinngemäße Operation zur Beseitigung der Schmerzen. Dafür, daß die Operation am Depressor des Vagus und die einfache Durchtrennung der Äste zum oberen Ganglion im gleichen Sinne wirken, wären dann verschiedene Erklärungen möglich:

1. Durch das obere Ganglion oder den Depressor könnten auch schmerzempfindliche Fasern gehen. Für den oberen Nervus cardiacus des Sympathicus ist dies wohl sicher anzunehmen, wenn auch die Zahl der sensiblen Fasern zu Herz und Aorta im unteren Sympathicus größer sein dürfte.

Im Vagus verlaufen wohl zentripetale, nach allgemeiner Auffassung aber wahrscheinlich keine sensiblen Fasern mehr unterhalb des Abgangs des Laryngeus superior: Bei Rückenmarksdurchtrennung im Halsmark fehlt jede Brustsensibilität. Odermatt hat mit elektrischer Depressorreizung nur geringe Schmerzen auf der Brust ausgelöst; Vagusreizung verursachte dagegen heftige Schmerzen auf der Brust. Ich habe in den letzten Tagen eine Kranke operiert, die bei Kneifen des Vagus am Hals deutlichen Schmerz angab. Nach Neumann bleiben beim Frosch Reaktionsbewegungen, die bei Reizung der Lunge oder des Herzens auftreten, aus, wenn der Vagus durchschnitten wird. Bestimmtes über die Verhältnisse beim Menschen wissen wir demnach

noch nicht. Ich glaube nicht, daß der Vagus mit der visceralen intrathorakalen Sensibilität viel zu tun hat. Wesentlich leichter wäre das Verständnis, daß sensible Fasern im Vagus zögen, wenn es sich so verhielte, wie es Brüning als möglich andeutet, daß nämlich der Nervus depressor über den Vagusstamm und das Ganglion nodosum zum oberen Halsganglion ziehe, demnach eigentlich ein sympathischer Nerv sei. Dann würde es besser verständlich sein, daß er sensibel etwa ähnliche Aufgaben hätte, wie die von Coffey - Brown durchtrennten Äste zum obersten Ganglion oder wie andere Brusthalsäste des Sympathicus überhaupt.

Daß der Depressor auf seinem Wege nach Bräuckers Abbildungen mehr Sympathikusfasern aufnimmt, als er Vagusfasern mitbekommt, wäre ja für seine Wirkung am Endpunkt wichtig, spielte aber für die Wirkung der Depressordurchtrennung am Abgang vom Vagusstamm keine Rolle.

Auch so bliebe ganz unaufgeklärt, wie so verschiedenartige Operationen, einmal die Wegnahme großer Teile des Halssympathicus, das zweite Mal nur dünner, zum oberen Ganglion oder im Depressor verlaufender Äste die gleiche Wirkung ausüben sollen.

2. Es könnten im oberen Sympathicus, was weniger wahrscheinlich ist, aber vor allem im Vagus zentrifugale Fasern verlaufen, die in der Peripherie die Änderungen herbeiführen oder die Vorgänge auslösen, welche in der Lage sind, die Herzschmerzen zu verursachen. So meint auch Stejskal, daß durch die Durchschneidung gewisser motorischer Nerven eine Hypermotilität verhindert werden könnte, was im gleichen Sinn wie die Durchschneidung sensibler Nerven wirken müßte. Dann hätten wir mit dem Depressor die oder wenigstens eine der Schmerzursachen beseitigt.

3. Bei der Schmerzentstehung könnte auch ein reflektorischer Vorgang in Frage kommen, der teils über den Vagus, teils über den Sympathicus gehen könnte. Die Unterbrechung oder Schädigung eines Teils der Reflexbahn im Vagus oder Sympathicus könnte den Reiz oder Reflex unterbrechen und damit die Schmerzen nicht zustande kommen lassen.

4. Auch andere Ursachen der Schmerzentstehung und -beseitigung ließen sich denken. So hält es Pleth für möglich, daß die Schmerzen zustande kommen infolge einer Anämie gewisser Teile; die Gefäßlähmung und -erweiterung, die der Sympathicusdurchtrennung folge, bessere die Blutversorgung und beseitige so die Schmerzen.

Wie nun auch die Herzschmerzen und ihre Beseitigung zustande kommen mögen, an der Tatsache der Schmerzbeseitigung durch die verschiedenen Operationen wird man nicht vorbeigehen dürfen. Man wird auf Grund dieser Erfolge jedenfalls berechtigt sein, solche Kranke mit Angina pectoris, bei denen eine sachgemäße und genügend lange Zeit fortgesetzte innere Behandlung versagt hat, einer Operation zu unterziehen, vorausgesetzt, daß der Herzzustand überhaupt noch einen Eingriff zuläßt.

Ob es angezeigt ist, bei Anfällen von Angina pectoris von einer solchen Heftigkeit, daß jeder Anfall das Leben bedroht, insbesondere solchen mit sonst geringen, klinisch nachweisbaren Veränderungen, möglichst bald zu operieren und nicht erst den Erfolg innerer Behandlung abzuwarten, weil während des Abwartens ein Anfall auftreten und zum Tode führen könnte, darüber müssen erst noch weitere Erfahrungen gesammelt werden.

Die akut lebensbedrohliche Gefahr eines Anfalles könnte man vielleicht auch dadurch beseitigen, daß man etwa 30—40 ccm $^{1}/_{2}$%iges Novocain - Suprarenin paravertebral an den unteren Teil der Halswirbelsäule (links oder rechts oder auch beiderseits) injiziert, um so die leitenden Sympathicus- oder Vagusfasern zu unterbrechen. Diesen Vorschlag habe ich schon 1922 auf dem Deutschen Chirurgenkongreß gemacht. Einen auf einen schweren Aortenfehler zurückgehenden rechtsseitigen Brust- und Armschmerz eines 70jährigen Herrn habe ich durch eine derartige einfache Einspritzung in die Gegend des rechten Halssympathicus für 2 Stunden beseitigt. Durch derartige Einspritzungen könnte auch diagnostisch festgestellt werden, ob eine operative Nervenunterbrechung an der Injektionsstelle in der Lage sein kann, die Schmerzleitung ganz zu unterbrechen, oder ob sie den Schmerz gar nicht beeinflußt, oder ob noch andere Schmerzleitungen, etwa auf der anderen Seite oder über andere Nerven bestehen.

Diejenigen Kranken, deren Angina pectoris im wesentlichen vasomotorischer Art oder nervösen (nicht neurasthenischen noch hysterischen!) Ursprungs ist, wird man am besten frühzeitig operieren, da hier die Unterbrechung der Nervenleitung die besten Wirkungen ausüben kann.

Entschließt man sich zur Operation, so wendet man sich am besten zunächst an den linken Sympathicus und entfernt das obere Brust- und alle drei, mindestens die beiden unteren Halsganglien. Besonders angezeigt ist dieses Vorgehen bei der vasomotorischen und nervösen Angina und bei den Kranken, deren Schmerzen in den linken Arm ausstrahlen. Bei Ausstrahlungen in Hals, Hinterkopf, Kiefer u. ä. würde man vorteilhafterweise den oberen Halssympathicus jedenfalls mitentfernen. Ob Fälle vorkommen, in denen man sich besser an den Vagusdepressor halten wird, etwa solche mit begleitenden Magensymptomen, muß weitere Erfahrung und Beobachtung lehren.

Ich schlage demnach, auch wenn ich prinzipiell zur Zeit noch auf dem Standpunkt stehe, daß man sich in erster Linie an den unteren Halssympathicus wenden soll, eine Art differenzierender operativer Behandlung vor.

Nicht schwierig dürfte es sein, gleichzeitig am Sympathicus und am Drepessor zu operieren, wie das auch Borchard tat. Man kommt schon bei der gewöhnlichen Sympathicusoperation sehr leicht an den Hauptstamm des Vagus. Oder könnte man die Wegnahme beider Nerven in der Weise ausführen, wie Brüning vorschlägt: Man macht an der Carotis communis eine periarterielle Sympathektomie und entfernt gleichzeitig die gemeinsame Gefäßscheide mit allen in ihr verlaufenden feinen Nerven, zu denen Depressor vagi und Descendens hypoglossi gehören, so daß Carotis, Jugularis und Vagus isoliert brustwärts ziehen. — Auf diese Weise wäre bei der Vagusoperation auch eine Schädigung des Laryngeus superior und inferior, die bei einem Kranken Hofers den Tod verursacht hat, fast sicher ausgeschlossen. Auch käme man nie in die Verlegenheit, den Depressor nicht zu finden, ein Vorkommnis, für das Hofer die Vagusdurchschneidung in Betracht zieht, was doch wohl kaum jemand tun dürfte. Allerdings muß man die Scheidennervenentfernung oberhalb des Ringknorpels ausführen, um nicht mit dem Recurrens in seinem peripheren Verlauf in Kollision zu kommen.

Aber im ganzen genommen müssen wir sagen, daß wir uns mit der operativen Behandlung der Angina pectoris noch durchaus im Versuchsstadium befinden. Sorgfältige Beobachtungen müssen ergeben, ob die Sympathicus- oder Vagusoperationen die besseren Erfolge haben, welche Teile des Sympathicus am besten zu entfernen sind, und ob am Sympathicus auch auf beiden Seiten operiert werden muß, wie dies vom Vagus nach den Ergebnissen von Eppinger - Hofer schon sicher bekannt ist.

Von vielen Seiten wird erklärt werden, daß man bei so schweren Erkrankungen wie der Angina pectoris keine im Erfolg unsicheren Operationen machen dürfe. Dem ist entgegenzuhalten, daß man von vornherein nur bei solchen Kranken operiert, die durch innere Mittel nicht zu bessern, demnach unheilbar sind. Ferner haben die bisher ausgeführten Operationen zweifellos gewisse Erfolge und so auch jetzt schon eine gewisse Berechtigung.

Dazu kommt, daß die Gefahren dieser Halsnervenoperationen auch bei Angina pectoris sehr geringe sind. Unter den 15 Sympathicusoperationen ist ein Kranker 6 Stunden nach der Operation an seinem schweren Herzleiden, ein anderer an einer Aspirationspneumonie, die er sich dadurch zuzog, daß er am Schluß der Operation erbrach, gestorben. Unter den 6 Depressoroperationen bekam einer nach etwa einer Woche eine beiderseitige Posticuslähmung, die eine tödliche Pneumonie zur Folge hatte, einer starb 16 Tage nach der Operation an seinem Herzleiden. Der Kranke Borchards starb an einer Gehirnarterienstörung, die allerdings wohl durch die Halsoperation (Druck auf die Carotis vermeiden!) ausgelöst war. Demnach kommen auf die 22 Operationen 2 Herztodesfälle und 3 der Operation zur Last fallende Todesfälle. Die letzteren wären zum Teil sicher zu vermeiden gewesen. Denn wegen des einen Todesfalls nach beiderseitiger Vagusoperation warnen Eppinger - Hofer davor, die Depressoroperation in einer Sitzung auf beiden Seiten auszuführen, da Vagusstörungen ausgelöst werden können, die, wenn beiderseits eine Posticuslähmung eintritt, als lebensgefährlich angesehen werden müssen. Ferner kann die Gefahr der Operation noch dadurch herabgesetzt werden, daß man sie, wenn irgend möglich, in örtlicher Betäubung ausführt, für die das Gebiet anatomisch besonders günstig liegt.

Man wird daher bei vorsichtiger Indikationsstellung und schonendster Operation zur operativen Behandlung der Angina pectoris berechtigt sein, wenn dieselbe durch innere Mittel nicht geheilt werden konnte. Bei jeder Operation ist sorgfältige Untersuchung und auch spätere Beobachtung nötig, damit wir aus dem unsicheren Versuchsstadium möglichst bald herauskommen.

Ein Punkt muß noch besonders hervorgehoben werden:

Bei unserer Kranken und bei den meisten Kranken von Coffey und Brown ist der Blutdruck nach der Operation gesunken und dauernd niedriger als vor der Operation geblieben. Wodurch diese Blutdrucksenkung bedingt ist, läßt sich nur vermutungsweise sagen; wahrscheinlich kommt der Wegfall der vasoconstrictorisch wirkenden Sympathicusfasern als Ursache in Frage. Brüning hatte, da bei der von ihm operierten Kranken mit Angina pectoris die Anfälle von Blutdrucksteigerung ausgeblieben waren,

gehofft, durch eine Sympathektomie mit gleichzeitiger periarterieller Sympathektomie an den benachbarten großen Arterien den Blutdruck dauernd herabsetzen zu können, eine Hoffnung, die sich auf Grund der Erfahrung an 3 Fällen nicht bewahrheitete. Auch bei unserer Kranken ist der Blutdruck mit der Zeit wieder etwas gestiegen, allerdings in 6 Monaten nicht auf dieselbe Höhe wie vor der Operation. — Dieser Beeinflussung des Blutdrucks durch die Halssympathicusoperationen wird man seine besondere Aufmerksamkeit widmen müssen.

IX. Die operative Behandlung des Asthma bronchiale.

Eine ganz neue Indikation zur Operation am Halssympathicus hat Kümmell jüngst angegeben; er hat 4 Kranke mit **Asthma bronchiale** operiert und drei durch totale Exstirpation des linken Halssympathicus geheilt, während beim vierten die totale Exstirpation nicht gelang und die Anfälle deshalb wiederkamen.

Fall 1: 28jähriger Mann, seit vielen Jahren schwere Asthmaanfälle, die an Stärke und Zahl zunahmen; auch zwischen den Anfällen höchste Atemnot; wegen schwerer Narben am Hals infolge früherer tuberkulöser Drüsenerkrankung konnten nur das oberste und höchstens das mittlere Ganglion links entfernt werden. Es trat anfangs Besserung, aber keine Heilung, nach einiger Zeit wieder eine Verschlechterung ein.

Fall 2: 65jähriger Mann, seit 20 Jahren Asthma bronchiale; die Anfälle traten fast ununterbrochen auf und wurden durch die verschiedensten inneren Mittel nur gelindert, nicht beseitigt. Außerdem Lungenemphysem mit starker Bronchitis, Trommelschlegelfinger. Mit der Operation (totale Entfernung des linken Halssympathicus) verschwanden Kurzatmigkeit und Anfälle; nach 19 Tagen aus der Klinik entlassen; auch noch nach 3 Monaten völlig beschwerdefrei.

Fall 3: 23jähriger Mann, seit 1906 Asthmaanfälle, teilweise mit freien Pausen. Im letzten Jahre sehr schwere Asthmaanfälle, die nach der typischen Operation links verschwanden und nicht wiederkehrten.

Fall 4: 57jährige Frau, seit 1920 heftige Asthmaanfälle, die seit 1921 wesentlich an Heftigkeit zunahmen; auf interne Behandlung keine Besserung. Bei der Aufnahme erschwertes Exspirium und inspiratorische Dyspnoe; gleich nach der typischen Operation links ist die Atmung frei, die Dyspnoe vollkommen verschwunden.

Diese Operationsergebnisse sind im höchsten Grade überraschend. Nach allgemein anerkannter Anschauung wird als Ursache des Asthma bronchiale ein Krampf der Constrictorenmuskulatur der Bronchiolen, deren motorischer Nerv der Vagus ist, angenommen. Diese Auffassung ist physiologisch und pharmakologisch wohlbegründet: Vagusreizung verursacht eine Kontraktion der Constrictoren der Bronchiolen. Beim Kranken wird der Vagusreiz ausgelöst durch die verschiedensten Ursachen (Klima, Feuchtigkeit, chemische Substanzen u. a. m.) entweder von der Nasen- oder Bronchial-, vielleicht auch Tracheal- oder Larynxschleimhaut aus. Die Vagusreizung kann unterbrochen werden durch Cocainisierung der Reizstellen, oder Betäubung der zentralen Reflexapparate mit Mitteln der Morphingruppe, Chloralhydrat u. ä., oder Narkoticis (Äther u. ä.), oder dadurch, daß man die motorischen Nervenendigungen durch Atropin oder Lobelin unerregbar macht, oder daß man ihre Antagonisten, die dilatatorisch wirkenden sympathischen Nerven durch Suprarenininjektion erregt, wodurch die Bronchiolen ebenfalls, im Tierexperiment sogar besonders wirksam erweitert werden.

Daß beim menschlichen Asthma auch psychische Ursachen mit in Frage kommen, beweisen viele Beobachtungen und die Erfolge der Psychotherapie bei einer ganzen Anzahl Kranker. Die psychische Auslösung kann man für die objektive pathologisch-physiologische Erklärung des Asthma jedoch nur sehr schwer verwenden.

Die ebengenannten pharmakologisch-physiologischen Untersuchungsergebnisse muß man wohl als Tatsachen anerkennen; von diesen aus ist es sehr schwer oder gar nicht zu verstehen, daß bei Belassung des Vagus, der die Constrictoren der Bronchiolen versorgt, und bei Durchtrennung des Sympathicus, der ihre Dilatatoren versorgt, der Spasmus verschwindet. Kümmell weist darauf hin, daß aus den anatomischen Präparaten der Lungennerven hervorgehe, daß im Plexus pulmonalis eine innige Durchflechtung von Vagus- und Sympathicusfasern stattfinde, und daß es ausgeschlossen erscheine, Stamm und Ganglien des Halssympathicus zu entfernen, ohne gleichzeitig auch Ausläufer des Vagus direkt oder indirekt zu durchtrennen. Auch andere Operateure und Experimentatoren (Cyon, Odermatt u. a.) weisen auf denselben Umstand hin. Nach meinem Eindruck von der topographischen Anatomie bei der Halssympathicusoperation glaube ich, mich dieser Ansicht nicht anschließen zu können; ich glaube, daß bei einer technisch einwandfreien Sympathicusoperation höchstens ganz unwesentliche Vagusfasern in Mitleidenschaft gezogen werden können, und daß die Erfolge beim Asthma bronchiale dadurch nicht erklärt werden können.

Man wird daher nach den Kümmellschen Erfolgen annehmen müssen, daß der das Asthma verursachende Krampf der Bronchiolenmuskulatur durch die Sympathicusoperation am Hals ausgeschaltet werden kann, obwohl der konstringierende Nerv erhalten bleibt, der dilatierende durchtrennt wird.

Dies zu erklären, ist nicht einfach. Man könnte an verschiedene Möglichkeiten denken:

1. Es könnten im Sympathicus auch constrictorische Nervenfasern für die Bronchiolen verlaufen; nach den bisher allgemeingültigen pharmakologisch-physiologischen Untersuchungsergebnissen ist dies nicht anzunehmen. Jedoch ergaben neuere tierexperimentelle Ergebnisse von Weber, daß die bronchioconstrictorische Wirkung des Muscarins, Pilocarpins und Physostigmins nur aufgehoben wird bei gleichzeitiger Durchtrennung der Vagi und des Halsmarks; Weber nimmt an, daß in der Medulla oblongata ein Zentrum für die Bronchioconstrictoren liege, das sowohl durch den Vagus wie auch auf dem Wege Rückenmark—Sympathicus mit den Lungen in Verbindung stehe. Auf diesem Gebiet werden demnach noch weitere Untersuchungen nötig sein.

2. Es verlaufen im Sympathicus zentripetale Nervenbahnen, welche irgendeinen Reiz von der Lunge, den Bronchen, der Trachea usw. zum Gehirn leiten, der auf reflektorischem Wege über den Vagus die Kontraktion der Bronchiolenmuskulatur herbeiführt. Bei dieser Annahme wäre es wohl verständlich, daß eine Durchtrennung der zentripetalen Bahnen des Reflexbogens den Reflex überhaupt nicht zustande kommen lassen würde; infolge Wegfalls der zentripetalen Reizleitung würde dann die Kontraktion der Bronchiolenmuskulatur auch nicht eintreten.

3. Eine dritte Möglichkeit einer Erklärung wäre die, daß bei dem Gleichgewichtszustand zwischen Vagus und Sympathicus, der im autonomen System als vorherrschend angenommen werden muß, die Wegnahme des Sympathicus das Spannungsverhältnis, den Tonus, die Erregbarkeit und andere Verhältnisse der Muskulatur in einer Weise ändern würde, die das Zustandekommen des für das Asthma nötigen Spasmus unmöglich machen würde. Eine Hypothese ohne Beweismöglichkeit!

4. Es könnte durch die Operation die Blutversorgung der Lungen geändert, in erster Linie gebessert werden. Allerdings wäre da die längere Wirkung kaum zu verstehen (s. unten).

5. Möglicherweise handelt es sich um keine kausale, sondern eine psychische Therapie, wie ja Psychotherapie (Moos), ferner eine Halsbrustoperation von Kümmell das Asthma schon „geheilt" haben.

6. Eine weitere Möglichkeit wäre die, daß unsere bisherigen Vorstellungen über die Entstehung des Asthma bronchiale unrichtig sind.

Weiter ist es schwer zu erklären, wie die Nervenversorgung eines auf beiden Seiten gleichartig und selbständig innervierten Organs durch eine Operation nur auf einer Seite für die Organe beider Seiten geändert werden soll.

Ferner: auch wenn wir alle zentripetalen Reize von der Lunge über den Sympathicus gehen lassen, so schaltet zwar die Durchtrennung des Halssympathicus sicher einen Teil der Bahnen, nach Mollgaard und Kümmell sogar den größten Teil (Ganglion cervicale medium und stellatum) aus; es bleiben aber die Verbindungen vom Plexus pulmonalis zum Rückenmark über die Dorsalnerven erhalten. Nach Läwen, Bradford und Dean scheinen derartige sympathische Verbindungen hauptsächlich über D 3—5, aber auch noch D 6 und 7 zu gehen.

So geben uns die Kümmellschen Erfolge eine Unzahl neuer Rätsel auf. Um zu einem sicheren Urteil zu kommen, müssen zunächst noch mehr Kranke beobachtet und operiert werden; so wird sich ergeben, ob die Erfolge der Kümmellschen Operationen regelmäßig eintreten und nicht bloß Zufallserfolge sind. Vor allem wird man darauf achten müssen, ob vielleicht solche Asthmakranke, deren Anfälle durch endonasale Cocainisierung oder ähnliche Maßnahmen unterbrochen werden, auch auf die Operation reagieren.

Nach den Erfahrungen Jenckels, der drei Kranke operiert hat, und nach neueren Mitteilungen Kümmells kommen doch anscheinend Rückfälle vor. Eine eigene Kranke ist seit einigen Wochen (was will das beim Asthma heißen!) geheilt.

Man wird daher der Sympathicusoperation bei Asthma sehr skeptisch gegenüberstehen müssen. Immerhin wird man solche Kranke mit Asthma bronchiale, das auf keine andere Weise zu beheben ist, operieren dürfen und müssen. Allerdings ist gerade auf diesem neuen Gebiete der Sympathicusoperation genaueste Diagnose, möglichst auch die Differentialdiagnose der Ursache, genaue Indikationsstellung und sorgfältigste Beobachtung und Untersuchung besonders dringend nötig, weil dieses Gebiet, noch mehr fast als die bisher besprochenen, unklar und dunkel ist.

Daneben wird man versuchen müssen, den Tierversuch auch zur Beantwortung dieser neuesten Fragen auf dem Gebiete der Halssympathicusoperation in weitgehendstem Maße heranzuziehen. Mit dem Tierversuch ist auf diesem Gebiete vielleicht mehr zu entscheiden, als sonst auf dem Gebiete der Sympathektomie.

Tierversuche in der Absicht, die Wirkung der Kümmellschen Operation zu erklären, sind bis jetzt nicht unternommen worden. Doch haben Papilian und Cruceanu Tierversuche gemacht, deren Ergebnisse für die Möglichkeit sprechen, daß die Halssympathicusoperation die Blutversorgung der Lungen ändern oder auch anderweitig auf die Lungen in erheblichem Maße einwirken kann.

Papilian und Cruceanu bekamen nämlich nach Halssympathicusexstirpation oder Zerstörung seiner Ganglien oder deren Bepinselung mit 1%iger Nicotinlösung eine Abnahme der Atembewegungen auf die Hälfte, für etwa 8—10 Tage; Adrenalineinspritzung brachte die Atmung wieder auf die normale Zahl. Einfache Freilegung der gleichen Gegend hatte keinen Einfluß in dieser Richtung. — Die Autopsie der Tiere ergab eine „mächtige Kongestion des tracheo-bronchialen Baums und des Diaphragma", die vielleicht als Ursache der Atmungsverlangsamung in Betracht kommen und ihrerseits durch eine Reizung einiger sympathischer Fasern hervorgerufen sein könnte.

Über weitere Tierversuche in dieser Richtung ist mir nichts bekannt geworden. Die Beurteilung ist auch eine außerordentlich schwierige und komplizierte.

Zweiter Teil.

Der Sympathicus im Gebiet des Rumpfes.

I. Der Brustsympathicus.

Der **Brustsympathicus** kommt für chirurgische Eingriffe aus technischen und auch pathologisch-physiologischen Gründen kaum in Frage.

Auf die von Tuffier ausgeführte Operation an der Aorta wurde bereits hingewiesen. Auch Leriche hat 1913 die periarterielle Sympathektomie an der Aorta für die „schmerzhafte Aortitis" vorgeschlagen; ob er sie auch ausgeführt hat, ist nicht bekannt geworden. — Gomoiu hat Leichenoperationen vorgenommen und Tierversuche angestellt, um verschiedene operative Fragen aus dem Gebiete des Brustsympathicus zu klären.

Der Zugang zum Splanchnicus wäre, wenn dieser Nerv überhaupt operativ angegriffen werden sollte, unter dem Zwerchfell wohl doch bequemer als über dem Zwerchfell. Allerdings hat Jean sich für den supradiaphragmatischen Weg ausgesprochen. Er zieht anscheinend auch für die Splanchnicusanästhesie eine supradiaphragmatische Einspritzung vor, da der Splanchnicus hier weniger verzweigt und genauer lokalisierbar sei.

Auf operativem Wege erhofft er mit einem supradiaphragmatischen Angreifen des Splanchnicus Erfolge bei tabischen Krisen, tertiärluischen Entzündungen der hinteren Rückenmarkswurzeln und Pylorospasmus infolge Ausschaltung der Hyperreflexe. Dauererfolge erwartet er nur von der Resektion, für die er folgende transpleurale Technik angibt: 1. Sitzung: Schnitt auf der 8. Rippe vom Scapularwinkel zur mittleren Achsellinie. Resektion von 15 cm der 8. Rippe. Incision der Pleura. 2. Sitzung,

nachdem der Atmungsmechanismus sich wieder hergestellt hat: Ablösung der Lunge bis gegen die Wirbelsäule hin. 2 Querfinger neben der Wirbelsäule 6—8 cm langer Längsschnitt durch die Pleura parietalis, Aufsuchen der Vena azygos und des Splanchnicus maior, der lateral von der Vene liegt, dann des Splanchnicus minor, der noch weiter seitlich und tiefer liegt. Beide Nerven werden mindestens bis zur 11. Rippe freigelegt und durchtrennt. Einzige Gefahren: Verletzung der Vena azygos oder von Intercostalgefäßen. Nach einigen Wochen andere Seite. Nur Leichen- und Tierversuche.

Ich glaube, daß es nur wenige verantwortungsbewußte Chirurgen geben wird, die auf Grund dieser Jeanschen Indikationen derartige heroische Operationen ausführen würden.

Über Sympathicusoperationen bei Lungentuberkulose berichtete 1913 Codina: Er hat eine Dehnung des 2., 3. und 4. Intercostalnerven vorgenommen, wobei er anscheinend beabsichtigte, die Rami communicantes mitzudehnen, in denen er vasoconstrictorische Fasern für die Lungen vermutete. Er glaubte, daß durch eine Lähmung der Nerven, die die Lungenarterien verengern, eine Erregung der gefäßerweiternden Nerven und dadurch eine aktive Hyperämie der kranken Lunge herbeigeführt werde. Er hat die Operation vorgenommen bei einem 22jährigen Manne mit Tuberkulose des rechten Oberlappens; der Einfluß soll ein günstiger gewesen sein, 50 Tage nach der Operation war der Auswurf bacillenfrei, das Gewicht hatte um 7 kg zugenommen.

Alvarez hat ebenfalls bei vier Lungentuberkulösen die Dehnung des 2.—4. Intercostalnerven auf der kranken Seite vorgenommen; der Erfolg soll vorübergehend ein guter gewesen sein; doch starben alle Kranken nach $1^1/_2$—$2^1/_2$ Jahren. Alvarez glaubt, daß der Erfolg dieser Nervendehnung nur ein vorübergehender sein könne, obwohl sie der Nervenausreißung überlegen sei, und erwartet von einer Entfernung der entsprechenden Sympathicusganglien einen besseren Dauererfolg. Er glaubt, daß man auf diese Weise eine um 150% bessere Blutversorgung der Lunge erzielen könne. Für die Operationen für geeignet hält er Kranke mit einer einseitigen Lungentuberkulose, die noch wenig vorgeschritten ist.

Alvarez schlägt folgende Operationstechnik vor: Längsschnitt vom 2. bis 4. Brustwirbel, am oberen und unteren Ende je ein Querschnitt, Umklappung des U-förmigen Lappens nach der Seite, Resektion möglichst großer Stücke der 2. und 3. Rippe. Da, wo das Rippenköpfchen mit der Wirbelsäule artikuliert, zieht der Sympathicus herab. 3 cm aus demselben sollen reseziert werden.

Mehr habe ich über diese Operationsmethode nicht in Erfahrung gebracht. Sicher ist der Eingriff nicht ungefährlich, die Indikation ist sehr problematisch. Eine dauernd bessere Durchblutung der Lungen scheint nach den bisherigen Erfahrungen über Sympathicusoperationen nicht zu erwarten zu sein. Man wird daher diese Behandlungsmethode kaum empfehlen können.

Auch die 1921 von Alvarez empfohlene Alkoholinjektion, anscheinend paravertebral, an den 2.—4. Intercostalnerven wird kaum Aussicht auf Dauererfolg haben.

Magenulcuskranke behandelte Alvarez, angeblich erfolgreich, mit Dehnung des 5.—9. Intercostalnerven; später hat er, Parker (New York) folgend, an diese Nerven beiderseits Alkohol eingespritzt. Bei den guten operativen Verfahren, die man zur direkten Behandlung von Magengeschwüren besitzt, wird man diese sehr unsicheren Maßnahmen, die durch eine Lähmung

des gefäßverengernden Sympathicus eine Hyperämie erzeugen sollen, kaum nachahmen.

v. Gaza hat ganz neuerdings vorgeschlagen, bei solchen abdominellen Organ- oder Gefäßneurosen, bei denen die diagnostische paravertebrale Injektion (Läwen, Kappis) die Beteiligung eines bestimmten Dorsalsegments ergibt, diesen Nerven samt dem Spinalganglion paravertebral zu entfernen, wenn diese Kranken nicht schon durch die entsprechend lokalisierte, paravertebrale, segmentäre Injektion beschwerdelos werden, wie es bei mehreren Kranken (21 jähriger Mann mit operierter Hernia epigastrica, negativer Probelaparotomie; 39 jährige Frau nach Curettage, Alexander-Adams, Cholecystektomie noch erhebliche Beschwerden) der Fall war.

Operativ geheilt wurde eine 38 jährige Frau, der 1922 die steinlose Gallenblase entfernt, später der Uterus ausgekratzt, eine Enteroptose intern behandelt worden war. Sie hatte, ohne objektiven Organbefund, Schmerzen im Oberbauch, eine spastische Colitis und dysmenorrhoische Beschwerden. Die Entfernung des rechten 10. Dorsalnerven nach dreimaliger, die Schmerzen stets aufhebender Injektion beseitigte die Beschwerden dauernd (Beobachtung $^1/_4$ Jahr).

Operationstechnik: Längsschnitt, 3 cm seitlich von den Dornfortsätzen, der 12 cm lang, den 10. und 11. Querfortsatz freilegte. Der 10. Querfortsatz wurde mit der Luerschen Zange entfernt, der 10. Dorsalnerv leicht gefunden und mit allen Abgängen und dem Spinalganglion entfernt.

Ob dieser recht interessante Vorschlag von v. Gaza weitere und insbesondere dauernde Erfolge bringen wird, muß abgewartet werden. Zunächst stehe ich der Sache noch sehr skeptisch gegenüber. Gegebenenfalls würde ich die Frankesche Neurexärese des Dorsalnerven samt Ramus communicans vorziehen. Zweifellos gibt die paravertebrale offene Freilegung des Nerven einen besseren Überblick, wenn sie gelingt. Wegen der besonderen technischen Schwierigkeiten konnte sich aber diese paravertebrale Freilegung als Ersatzmittel der Resektion der hinteren Wurzeln bisher nicht einbürgern.

II. Der Bauchsympathicus.

Der **Bauchsympathicus** wurde bisher nur sehr selten operativ angegriffen, in erster Linie wegen tabischer Krisen. Da deren innere Behandlung bekanntlich recht unbefriedigend ist, ist es wohl verständlich, daß man schon seit Jahren versuchte diese Schmerzen operativ zu beseitigen.

Da das, was jetzt völlig sicher ist, früher schon als wahrscheinlich angenommen wurde, daß nämlich die Schmerzleitung vom Magen über die Splanchnici geht, machte Jaboulay schon 1900 in der Dissertation von Termier den Vorschlag, bei gastrischen Krisen den Plexus solaris zu dehnen. In Frankreich wurde diese Operation anscheinend wiederholt ausgeführt. So berichten Vallas und Cotte 1906 über eine Besserung, die 2 Jahre nach der Operation angehalten habe; dann folgte ein Rezidiv. Leriche berichtet 1912, daß in Lyon seines Wissens die Operation viermal, mit einem Todesfall, ausgeführt worden sei. Er selbst hat eine Kranke 17 Tage nach der Operation schmerzlos vorgestellt; sie bekam aber später wieder Schmerzen. In einem zweiten Falle hat Leriche auch keinen Erfolg erzielt. Er kommt zusammen mit Dufour zu dem Ergebnis, daß die Operation unwirksam sei. Von anderer französischer

Seite war behauptet worden, daß die Operation eine Sterblichkeit von 75% habe, was Leriche jedoch bestreitet, wenn man die Jaboulaysche Technik einhalte. Die Technik besteht im wesentlichen darin, den Plexus solaris in der Gegend der Aorta und der Arteria coeliaca aufzusuchen, indem man das kleine Netz spaltet und dann vorsichtig in die Tiefe vordringt.

Anscheinend ist die Operation tatsächlich nicht so gefährlich, wie man vermuten möchte. So berichten Delbet und Mocquot über drei Kranke mit gastrischen Krisen, bei denen sie nach dem Vorschlag von Jaboulay den Plexus solaris sogar resezierten. Ein Erfolg trat nicht ein, ebensowenig bei einem weiteren Falle, den Robineau in der Aussprache über diese Mitteilung anführte. Alle drei warnen daher vor der Operation.

Sonst ist über diese Operationen verhältnismäßig wenig bekannt geworden. In Deutschland ist sie anscheinend gar nicht ausgeführt worden. Hier hat man im allgemeinen die Förstersche Operation, entweder in ihrer ursprünglichen Technik oder in der Modifikation von Guleke, oder ihren Ersatz durch die Neurexärese der Intercostalnerven nach Franke ausgeführt. Allerdings sind bekanntlich auch die Erfolge der Försterschen Operation bei tabischen Krisen recht unsichere, so daß man diese Operation nur noch recht selten anwendet.

Die Vagusoperationen zur Bekämpfung gastrischer Krisen (Exner, Eiselsberg, Küttner - Förster) scheinen wieder völlig verlassen worden zu sein, da sie, bei sehr wenig Aussicht auf Erfolg, viel zu schwierig und gefahrvoll sind.

Gomoiu hat 1914 zum ersten Male das Ganglion semilunare exstirpiert, auch bei einem Kranken mit tabischen Krisen. Er nennt die Operation Solarektomie und will damit Erfolg gehabt haben. Er wiederholte später die Operation nochmals bei einer besonderen Form der Epilepsie und einer Manie bei Pellagra.

Jianu berichtet ebenfalls über zwei Tabeskranke, bei denen er die Splanchnici resezierte und das Ganglion semilunare exstirpierte. Über den Ausgang ist nichts bekannt geworden.

Operationstechnik: Mediane Laparatomie. Das Ligamentum gastrohepaticum wird durchtrennt, die Leber nach oben, der Magen nach unten gezogen. Dann sieht man die Vena cava, links von ihr durch das hintere Peritoneum hindurch den Splanchnicus minor. Beide verfolgt man bis zum Zwerchfell und entfernt sie dann, ebenso das rechte Ganglion semilunare, ferner die abführenden Fasern des Plexus solaris und des Vagus.

An sich ist es ja nach den Ergebnissen der Tieroperationen und auch dieser wenigen Versuche am Menschen möglich, den Splanchnicus zu durchtrennen. Ob aber die Erfolge derartig eingreifender Operationen den Einsatz wert sind, möchte ich bezweifeln. Ehe da nicht neue Indikationen gefunden werden, werden solche Eingriffe mit Recht keine größere Verbreitung finden[1]).

Mehr Aussicht auf Nachahmung haben vielleicht kleinere Eingriffe: W. Braun hat bei Kranken, bei denen trotz schwerer klinischer Reizerscheinungen

[1]) Auf die tierexperimentellen Untersuchungen über die Wirkungen der Durchschneidung des Vagus und Splanchnicus und ähnlicher Operationen soll hier nicht eingegangen werden, da die Ergebnisse für die vorliegende Besprechung wenig Interesse haben. — Auch die Splanchnicus-Anästhesie soll hier nicht besprochen werden.

bei der Operation am Magen und Duodenum, statt des erwarteten Geschwürs in der Pylorusgegend, nur mehr oder weniger ausgedehnte entzündliche Verwachsungen mit der Umgebung, oder auch nur eine Gefäßinjektion mit Adhäsionsschleiern der Serosa gefunden wurden, in letzter Zeit versucht, die einfache Durchtrennung der Adhäsionen durch die völlige Isolierung des Pylorusteils des Magens und des Duodenum von Gefäßen und Nerven zu ersetzen, in der Hoffnung, dadurch die Reizerscheinungen besser bekämpfen zu können. Er wollte auf diese Weise die Nervenbahnen, welche die Gefäße begleiten und für die Übermittlung der peripheren Reize in Betracht kommen, unterbrechen. Technik: An der großen und kleinen Kurvatur wird in einer Ausdehnung von 8—10 cm das kleine und große Netz mit seinen sämtlichen Gefäßen und Nerven vom Magen und Duodenum vorsichtig schrittweise abgelöst, unter sehr sorgfältiger Gefäßunterbindung; Ernährungsstörungen erwartet er infolge dieser Operation nicht. Dauererfolge sind nicht bekannt geworden. Auch sonst ist die Operation anscheinend nicht in Aufnahme gekommen.

Latarjet hat mit Leriche zusammen die Nervenversorgung des Magens und die Folgen einer Reizung und Durchschneidung der verschiedenen Gefäßnerven studiert. Sie glauben, daß man die teilweise oder völlige Magengefäßentnervung vorschlagen müsse für gewisse nicht anatomische Magenerkrankungen, wie Spasmus, Hypersekretion und Schmerzen. Bei einem solchen Kranken wollen sie einen vollen Erfolg mit der Operation gehabt haben.

Der Vollständigkeit halber muß noch erwähnt werden, daß Stierlin vorgeschlagen hat, bei gewissen Magengeschwüren einen operativen Behandlungsversuch dadurch zu machen, daß man auf der Serosaseite, weit entfernt vom Ulcus, eine zirkuläre Umschneidung des Ulcus durch Serosa und Muscularis bis auf die Mucosa macht, wodurch man die Nerven durchtrennt. Die Operation ist von Steinthal zweimal erfolglos ausgeführt worden; sonst ist sie anscheinend nicht weiter in Aufnahme gekommen, mit vollem Recht.

Über Entnervung des Darms ist bisher nichts bekannt geworden. Leriche erwähnt 1913 die Möglichkeit einer Dehnung oder Durchschneidung periarterieller Sympathicusfasern bei „partieller Obliteration" der Arteria mesenterica mit Schmerzzuständen, die mit Darmlähmung, Bauchauftreibung, Dyspnoe usw. einhergehen und schließlich zum völligen Arterienverschluß führen. Mag dieser Vorschlag an sich, insbesondere dann, wenn Spasmen die Ursache sind, richtig sein, so werden Schwierigkeiten der Diagnose und Indikationsstellung seine Ausführung fast stets unmöglich machen. Ob eine derartige Operation bei arteriosklerotischen Schmerzen im Bauch in Frage kommt, wäre vielleicht zu überlegen. Aber Diagnose, Allgemeinzustand, schwierige Technik u. a. werden auch diesen Eingriff kaum zur Ausführung kommen lassen.

Neuerdings hat Leriche die Ansicht geäußert, daß vielleicht als Ursache verschiedener Schmerzen bei visceralen Erkrankungen, z. B. bei chronischer Appendicitis, ähnliche Neurombildungen, dadurch bedingte Reize und Reflexe in Frage kommen, wie er sie als Ursache trophischer Störungen, der Kausalgie u. ä., bei peripheren Verletzungen annimmt. Er führt in diesem Zusammenhang Befunde von Masson an, der bei chronischen Appendicitiden, bei denen man anatomisch Schleimhautgeschwüre fand, in dem

jungen Bindegewebe, das die Lichtung ausfüllte, ein „diffuses Sympathicusneurom“ fand. Nimmt man an, daß ein derartiges Neurom ähnlich wirken kann wie periphere Neurome, so könnte man nach Leriche die dadurch hervorgerufenen Schmerzen, vasomotorischen, glandulären, muskulären und anderen Störungen wohl erklären. Vielleicht fände man derartige neuromähnliche Proliferationen als Ursache von Schmerzen u. ä. auch bei anderen Eingeweideerkrankungen, wie bei Tubenobliteration, bei Magenulcusnarben, beim Ulcus pepticum jejuni, bei Darmgeschwüren u. a. Es kann sich bei alldem nur um Vermutungen handeln, für die pathologisch-anatomische Grundlagen völlig fehlen. Im Gedankengang von Leriche laufen diese Vermutungen natürlich darauf hinaus, zur Behandlung der angeführten Erkrankungen die periarterielle Sympathektomie an der betreffenden Arterie vorzuschlagen, um so den angenommenen Reflexweg zu unterbrechen.

Für die Leber sind bisher nur rein anatomische Untersuchungen über die Gefäßnerven von Latarjet, Bonnet und Bonniot vorgenommen worden. Tierversuche über die Folgen der Entnervung sind nicht bekannt geworden, wenigstens nicht in einer solchen Richtung, die uns hier interessieren würde.

Leriche spricht an einer Stelle davon, daß man die periarterielle Sympathektomie bei gewissen Milzstörungen ausführen könne, macht aber keine näheren Angaben.

An den Nieren wurden im Tierversuch bekanntlich schon oft Entnervungen vorgenommen, zum Studium der Harnausscheidung u. a. m. Die Berichte der Verfasser hinsichtlich der Erfolge sind widersprechende. Die Operation wird gut überstanden. Beim Menschen scheint die Entfernung der Nierengefäßnerven schon von Jaboulay bei gewissen Nierenerkrankungen versucht worden zu sein. Auch Herescu hat 1911 das sympathische Geflecht der Niere bei einem Diabetes insipidus gedehnt.

Der Lumbalsympathicus scheint bis jetzt nur im Tierversuch isoliert angegriffen worden zu sein (Gomoiu). Weiteres siehe unten bei Beckensympathicus.

Alle Operationen am Bauchsympathicus sind nach dieser Übersicht noch so unsicher im Erfolg und haben so unsichere Indikationen, daß irgend etwas Schlüssiges darüber nicht gesagt werden kann. Für jeden Chirurgen, der nach strengen Indikationen operiert, ergibt sich der klare Schluß, daß er auf diesem Gebiet nur mit äußerster Zurückhaltung vorgehen darf.

III. Der Beckensympathicus.

Der **Beckensympathicus** ist etwas häufiger Gegenstand chirurgischer Therapie gewesen. Auch auf diesem Gebiete waren Jaboulay und Jonnescu im allgemeinen tonangebend.

Jaboulay suchte von 1898 ab die Entnervung der Beckenorgane von sympathischen Nerven auf zwei Arten herbeizuführen: Zunächst löste er auf sakralem Wege das Rectum im Bereich der drei unteren Kreuzbeinwirbel aus der Aushöhlung des Kreuzbeines aus; auf diese Weise hoffte er eine Anzahl Sympathicusäste und -ganglien unterbrechen zu können. Später spritzte er

wiederholt größere Mengen physiologischer Kochsalzlösung auf die Vorderseite des Kreuzbeines; er erwartete dadurch eine Dehnung des Sympathicus und so eine Einwirkung auf denselben. Er will auch mit beiden Maßnahmen Erfolg gehabt haben bei Vaginismus, bei teilweiser Urininkontinenz, bei Neuralgien und trophischen Störungen der Beine und auch bei „Gelenkneuralgien". Auch Patel und Viannay sind der Ansicht, daß eine große Anzahl nervöser Störungen im Bereich der männlichen und weiblichen Genitalorgane, des Harnsystems und der Beine auf Störungen des Beckensympathicus zurückgehe und daß eine Unterbrechung des Sympathicus eine Besserung herbeiführen könne.

Jonnescu hat von 1901 bis 1903 sechsmal den Beckensympathicus reseziert und empfiehlt diese Operation bei Ischias und anderen Neuralgien, bei tabischen Krisen, bei trophischen und vasomotorischen Störungen im Bereich der Beine, ferner bei Beckenneuralgien und den verschiedensten schmerzhaften Erkrankungen der Beckenorgane. Er glaubt, daß die Operation deshalb indiziert sei, weil es sich bei diesen Neuralgien um Schmerzen handle, die durch Reizzustände in den vom Sympathicus stammenden Nervi nervorum oder den Nerven der Gefäße bedingt seien.

Jonnescus Operationstechnik ist folgende: medianer unterer Bauchschnitt in Beckenhochlagerung, Längsspaltung des hinteren Peritoneum in der Höhe des Promontorium zwischen Rectum und rechtem Ureter. Zunächst wird so der rechte Sakralsympathicus mit vier Ganglien freigelegt und reseziert. Dann wird das Rectum aus dem Becken ausgelöst und so auch der linke Sakralsympathicus freigelegt und dann entfernt.

Gomoiu will 1918—1920 mit dieser Operation guten Erfolg gehabt haben bei heftigen Schmerzen infolge inoperablen Uteruscarcinoms. Die Schmerzen sollen sofort nach der Operation verschwunden sein. Er glaubt, daß die Operation auch guten Erfolg haben werde bei schmerzhafter Blasentuberkulose und „Blasenneuralgie".

Badulescu hat 1920 dieselbe Operation ausgeführt, auch bei einem inoperablen Uteruskrebs, gleichzeitig mit der Unterbindung beider Arteriae hypogastricae. Schmerzen und Blutungen hätten sofort aufgehört.

Die „Resektion der sympathischen Plexus des Uterus und der Ovarien" hat anscheinend zuerst Ruggi 1899 ausgeführt. Er glaubt, daß Schmerzen im Bereich des Beckens, die nach totaler Exstirpation der weiblichen Genitalien zurückbleiben, auf narbige Abschnürung dieser Plexus zurückzuführen seien. Er machte daher dreimal die „Entfernung" des sympathischen Geflechts der Arteria uterina und ovarica in der Weise, daß er die beiden Gefäßbündel isolierte, doppelt unterband und dann durchtrennte. Nach unserer jetzigen Auffassung ist dabei der Gefäßsympathicus wohl unterbrochen worden, es handelte sich aber nur um eine Sympathicusdurchtrennung, keine Sympathicusentfernung.

Mit den Erfolgen selbst war er zufrieden. Er hat folgende Kranke operiert:

1. 28jähr. Frau. Zuerst Adnexe links entfernt, rechts Ovarium reseziert. 2 Monate nachher Sympathektomie links, Adnexe rechts entfernt. 2. 41jähr. Frau. Zuerst vaginal Uterus und linke Adnexe entfernt. Wegen Schmerzen nach 2 Monaten Adnexe rechts entfernt und bilaterale Sympathektomie, 3. 25jähr. Frau. 3 Monate nach vaginaler Totalexstirpation wegen Schmerzen beiderseitige Sympathektomie. — Bei allen drei Operierten soll Heilung eingetreten sein. In einem 4. Fall bei einer 50jähr. Frau sollen schwere

Magenbeschwerden, die durch Peripyloritis bedingt waren, außerdem starke Uterushypersensibilität durch Adhäsionslösung und diese Becken-Sympathektomie gebessert worden sein.

Auch Foschini will mit der Ruggischen Methode drei Kranke geheilt haben und glaubt, daß es bei manchen schmerzhaften Erkrankungen der weiblichen Genitalien angezeigter sei, an den sympathischen Plexus als an den Organen zu operieren.

Weiter berichtet Cavazzani über drei entsprechende Fälle: 1. Fall: vorher erfolglose Salpingoovariektomie, dann erst Sympathektomie, 2. Fall: durch Geschlechtsleiden bedingte Hysterie, 3. Fall: Sympathektomie und Adnexoperation, deshalb in der Beurteilung unsicher. Alle drei Kranke sollen geheilt sein.

Garrampazzi berichtet über zwei Operationen nach Jaboulay, die beide einen guten Erfolg gehabt haben sollen: eine bei einem schmerzhaften Unterschenkelstumpf, eine zweite bei einer Kranken mit Kraurosis vulvae, bei der nach der Operation das Jucken und Brennen, das sie vorher bei der Harnentleerung gehabt hatte, aufhörte.

Leriche glaubt, daß die periarterielle Sympathektomie an den betreffenden Arterien in Frage komme für gewisse Hoden- und Ovarialatrophien oder -dystrophien, macht aber keine näheren Angaben.

Wie man sieht, sind auf diesem Gebiete die Operationsindikationen außerordentlich verschwommen, vielfach geradezu phantastisch. Die ausgeführten Operationen sind teilweise überhaupt keine, teilweise unrichtige Sympathektomien, teilweise haben sie sich an die falsche Adresse gewandt. Bei anderen ist die Darstellung so ungenau, daß Sicheres nicht daraus entnommen werden kann. Irgendein brauchbarer Schluß kann daher aus den bisherigen, hier mitgeteilten Erfahrungen nicht gezogen werden. Es ist nicht einmal möglich, auf Grund der bisherigen Berichte darüber ins klare zu kommen, ob Sympathicusoperationen im Bereich des Beckensympathicus und im Bereich der Beckenorgane überhaupt je einmal Aussicht auf Erfolg haben werden. Die Möglichkeit einer Wirkung ist vielleicht vorhanden. Man müßte aber nach strenger Indikation und strenger Technik (entweder Entfernung von Ganglien und Grenzstrang, oder periarterielle Sympathektomie) vorgehen, wenn etwas Ernstzunehmendes erreicht werden soll.

Auch tierexperimentell ist auf diesem Gebiete noch sehr wenig bekannt; es wird auch bei der wiederholt betonten Verschiedenheit zwischen Mensch und den gewöhnlichen Versuchstieren im Aufbau des Sympathicus kaum viel zu erreichen sein. Nasi bekam bei Kaninchenweibchen durch Resektion des uteroovarialen Gefäßbündels, wie zu erwarten war, eine Atrophie der inneren Genitalien und Sterilität, bei einseitiger Unterbindung Ernährungs- und Befruchtungsstörungen. Resektionen der periarteriellen Nerven, die bei Hunden versucht wurden, brachten keine merklichen Störungen, weder von seiten der Samenstrang- noch der Uteroovarialgefäße, im Gegensatz zu Versuchen, die Casale und Alexander ausgeführt hatten, die mir aber im einzelnen nicht bekannt wurden. Die Versuche von Nasi lassen nach meinem Dafürhalten nur sehr unsichere Schlüsse zu und beweisen nichts.

Bonnet hat im Hinblick auf derartige Operationen die Anatomie der hypogastrischen Plexus, seiner Ganglien und seiner Zweige studiert und

beschrieben. Er hat auch mit Rochet zusammen eine Operationstechnik ausgearbeitet, um die Blase zu entnerven bei gewissen nicht bekämpfbaren Blasenschmerzen, insbesondere bei Tuberkulose, wenn eine Nieren- oder Blasenoperation nicht in Frage kommt. Zu einer praktischen Verwertung dieser Untersuchungen und Vorschläge ist es noch nicht gekommen.

Wir sehen also, daß auf diesem Gebiete des Sympathicus noch alle Grundlagen für eine sichere Therapie fehlen. Infolgedessen hat man auch schon seit Jahren über diese Operationen kaum mehr etwas gehört. Mehr noch als beim Bauchsympathicus gilt hier für den Chirurgen das Gebot strengster Zurückhaltung.

Dritter Teil.

Die periarterielle Sympathektomie.

I. Einleitung und Entwicklung der Operation.

Seit einigen Jahren gibt es eine neue Operationsmethode am Sympathicus, die sich nach der Ansicht und Absicht ihres Erfinders Leriche an die sympathischen Geflechte wendet, welche die Arterien umgeben und begleiten.

Mit diesen Nervengeflechten hat sich schon 1899 Jaboulay beschäftigt, der damals zunächst die Dehnung der perivaskulären sympathischen Plexus für die Behandlung tabischer Krisen und des Malum perforans empfahl. Etwa um dieselbe Zeit hat Jaboulay die arterielle „**Denudation**" vorgeschlagen, welche nach seiner Absicht darin bestand, daß man das betreffende Gefäß freilegte und aus der Umgebung auslöste.

In welcher Weise dies geschehen sollte, geht deutlich aus folgender Beschreibung von Jaboulay hervor: Bei nicht bekämpfbaren Neuralgien an der oberen Extremität könnte man das ganze Gefäßbündel am Hals einschließlich des cervicalen Sympathicus in seinem oberen Teil freilegen, isolieren und nach vorn ziehen; auf diese Weise würde man die Rami communicantes zur 5.—8. Cervical- und zur 1. Dorsalwurzel zerstören. Noch besser könnte man die Arteria subclavia isolieren und so von dem ganzen Geflecht der sympathischen Fasern, die sie umgeben, trennen. Jaboulay empfahl eine derartige Operation insbesondere auch an der Femoralis bei Neuralgien des Beines.

Den einzigen derartigen Fall, den Jaboulay selbst veröffentlichte, beschreibt er in folgender Weise: Die Operation bestand in einer „dénudation" der Arteria femoralis und der Resektion zweier Nerven, die in einem Verlauf von 15 cm an das Gefäß herantreten. 5 Wochen später war das Malum perforans geheilt. In einer Dissertation von Descuyer werden noch vier Fälle mitgeteilt, die Jaboulay und Patel operierten, ohne weitere Angaben über die Technik. Die Operation wurde wohl auch sonst noch einige Male, anscheinend mit gutem Erfolg, ausgeführt. Leriche sah aber nach der Operation anscheinend auch erhebliche trophische Störungen, der heilende Einfluß soll sehr gering gewesen sein.

Einen ähnlichen Vorschlag wie Jaboulay machte Higier (Warschau) 1901. Er bespricht in einer Arbeit 23 Fälle mehr oder weniger typischen intermittierenden Hinkens, verbunden mit intensiven Schmerzen, Parästhesien,

vasomotorischen und trophischen Störungen und sogenannter Spontangangrän, „meist vasomotorischer Herkunft". Bei der Besprechung der Therapie führt er im Schlußsatz aus: in zweifelhaften Fällen mit intensiven Schmerzen und Neigung zur Ulceration würden sich statt der Exarticulation und Amputation die unschuldigen operativen Eingriffe (Elongation, Torsion, Resektion) an den Nervenstämmen oder den die großen Gefäße umschlingenden sympathischen Geflechten zum Versuche empfehlen, die von Chipault und seiner Schule mehrfach mit Erfolg beim Malum perforans der Tabetiker und Alkoholiker angewandt worden sind. Offenbar meint er damit die „Denudation". An einer anderen Stelle empfiehlt er als des Versuches wert und mit keiner Gefahr verbunden erstens und hauptsächlich das Durchreißen der Nerven, die im freigelegten Scarpaschen Dreieck die Femoralarterie umschlingen, zweitens Elongation des am inneren Knöchel leicht in einer Länge von 2 cm auspräparierbaren Nervus tibialis posticus. Diese Operation machte Higier nach seiner Mitteilung aus dem Jahre 1922 damals „an den Beinen mehrmals mit gutem Erfolg, ohne die universelle Methode bloß für diese Region in Anspruch nehmen zu wollen".

Es wäre mir auch rückblickend unmöglich, aus diesen kurzen technischen und therapeutischen Angaben Higiers etwas anderes zu entnehmen, als daß Higier die Denudation Jaboulays im Sinne hatte. Den Vorschlag der periarteriellen Sympathektomie in der Form, wie sie später Leriche ausführte, kann man in den wenigen Worten von Higier beim besten Willen nicht finden.

Gerne wird man zugeben, daß die Gedanken von Jaboulay und auch von Higier in derselben Richtung gingen, wie sie später Leriche entwickelte und als theoretische Grundlage zu der von ihm vorgeschlagenen Art der Sympathektomie, d. h. der Entfernung der Adventitia der Arterien verwandte. Jedoch muß man uneingeschränkt anerkennen, daß die zur Zeit übliche Form der periarteriellen Sympathektomie von Leriche zuerst angegeben und eingeführt wurde.

Bei dieser Operation handelt es sich darum, die Arterien freizulegen durch Aushülsung aus der gemeinsamen Gefäßscheide und Befreiung von den begleitenden Venen und langen Nerven. Nun wird am freigelegten Arterienrohr die mehr oder minder deutliche, mehr oder weniger leicht isolierbare äußere Schicht, die in diesem Sinne als Adventitia bezeichnet wird, abgelöst und auf etwa 8—10 cm Länge ganz exstirpiert, so daß dann die Arterienwand nur noch aus Intima und Media besteht.

Diese Operation hat Leriche zum ersten Male 1913 vorgeschlagen für gewisse Verschlüsse der Arteria mesenterica (neben gleichzeitiger Dehnung des Plexus solaris) an dieser Arterie, an der Aorta (nach Resektion des 2. und 3. rechten Rippenknorpels) bei schmerzhafter subakuter Aortitis, an peripheren Arterien bei der Raynaudschen Krankheit und beim kongenitalen trophischen Ödem.

Die Operation hat Leriche dann zuerst 1914 ausgeführt; in den ersten Kriegsjahren machte er sie noch selten, später und nach dem Krieg mit zunehmender Häufigkeit und immer neuen Indikationen. In Deutschland hat die Operation vor allem Brüning aufgenommen und in anerkennenswerter

Weise immer wieder vorgeschlagen, bis sie im Laufe von wenigen Jahren allgemeine Aufnahme fand und dann in weitgehendem Maße und bei den verschiedensten Indikationen ausgeübt wurde.

II. Die Technik der Operation

kann sehr einfach, aber auch sehr schwierig sein.

Als Ort der Wahl gilt für die Freilegung der Arteria brachialis die Mitte des Oberarms, der Femoralis die Mitte des Oberschenkels. Diese Stellen sind leicht zugänglich, in ihrem Bereich gehen keine größeren Arterienäste ab. Man vermeidet die Gegend der Lymphdrüsen, die, besonders die inguinalen, das Entstehen von Infektionen begünstigen.

Ob aber die Mitte des Obergliedes immer die zweckmäßigste und in der Wirksamkeit beste Operationsstelle ist, möchte ich bezweifeln. Ich habe eine Kranke mit arteriospastischen Erscheinungen an verschiedenen Gliedern am linken Oberschenkel und Oberarm operiert. Am linken Fuß trat eine prompte und dauernde Heilung der sehr heftigen Schmerzen und der beginnenden Gangrän ein; an der Hand blieb die Sympathektomie in der Mitte der Brachialis, die bei der Operation auf den Umfang eines Zündholzes kontrahiert und geschlängelt war, fast ohne jeden Einfluß. Ich hatte durchaus den Eindruck, daß der vasoconstrictorisch wirkende Einfluß schon höher oben angriff, so daß ich zu tief operiert hatte. Auch ist damit zu rechnen, daß die höher abgehenden Arteriae profundae des Gliedes bei der Operation in der Obergliedmitte außerhalb des Einflusses der Operation bleiben. — Auch Brüning empfiehlt eine etwas höher gelegene Operationsstelle, als sie sonst gewöhnlich gewählt wird.

Daß höhere Sympathektomien wirksamer sind oder wenigstens sein können, beweisen auch die schon angeführten Erfahrungen Brünings über die stärkere Wirkung der Halssympathektomie auf die Armgefäße.

Ist man auf die Gefäßscheide gelangt, so wird diese längsgespalten. Im allgemeinen liegt dann die Arterie fast immer rasch zutage. Doch fanden wir einige Male an und innerhalb der Gefäßscheide, insbesondere bei Beingeschwürkranken, eine anscheinend chronisch-entzündliche Bindegewebsbildung, die sicher nicht allgemein bekannt und in den gewöhnlich benützten Lehrbüchern, auch der pathologischen Anatomie, nicht beschrieben ist: die Gefäßscheide war derb und fest; nachdem man sie incidiert hatte, war die Arterie teilweise in sulzig-ödematöses, pralles Gewebe, teilweise in festes Bindegewebe geradezu eingemauert; bei solchen Veränderungen war zunächst Pulsation weder zu sehen noch zu fühlen. Erst nach Entfernung dieses Gewebes fing die Arterie zu pulsieren an.

Auch Horn fand bei einer 23jährigen Kranken mit Sklerodermie die Arteria brachialis zusammen mit der Vene in derbes, hartes Gewebe eingebettet, aus dem die Arterie erst durch die Präparation freigemacht wurde.

Chaton fand die Adventitia bei Endarteriitis (mit Gangrän) einmal über $1/_2$ mm stark, gelb, die Organe des Gefäßnervenbündels in eine starre Masse eingebettet, kaum gegeneinander verschieblich.

Gilbert und Coury schildern bei der Endarteriitis obliterans der Ostjuden als späteres Stadium der pathologisch-anatomischen Veränderungen die Entwicklung eines perivasculären, derben, fibrösen Gewebes, welches das ganze Gefäßnervenbündel in einen festen Strang zusammenbackt.

vasomotorischen und trophischen Störungen und sogenannter Spontangangrän, „meist vasomotorischer Herkunft“. Bei der Besprechung der Therapie führt er im Schlußsatz aus: in zweifelhaften Fällen mit intensiven Schmerzen und Neigung zur Ulceration würden sich statt der Exarticulation und Amputation die unschuldigen operativen Eingriffe (Elongation, Torsion, Resektion) an den Nervenstämmen oder den die großen Gefäße umschlingenden sympathischen Geflechten zum Versuche empfehlen, die von Chipault und seiner Schule mehrfach mit Erfolg beim Malum perforans der Tabetiker und Alkoholiker angewandt worden sind. Offenbar meint er damit die „Denudation“. An einer anderen Stelle empfiehlt er als des Versuches wert und mit keiner Gefahr verbunden erstens und hauptsächlich das Durchreißen der Nerven, die im freigelegten Scarpaschen Dreieck die Femoralarterie umschlingen, zweitens Elongation des am inneren Knöchel leicht in einer Länge von 2 cm auspräparierbaren Nervus tibialis posticus. Diese Operation machte Higier nach seiner Mitteilung aus dem Jahre 1922 damals „an den Beinen mehrmals mit gutem Erfolg, ohne die universelle Methode bloß für diese Region in Anspruch nehmen zu wollen“.

Es wäre mir auch rückblickend unmöglich, aus diesen kurzen technischen und therapeutischen Angaben Higiers etwas anderes zu entnehmen, als daß Higier die Denudation Jaboulays im Sinne hatte. Den Vorschlag der periarteriellen Sympathektomie in der Form, wie sie später Leriche ausführte, kann man in den wenigen Worten von Higier beim besten Willen nicht finden.

Gerne wird man zugeben, daß die Gedanken von Jaboulay und auch von Higier in derselben Richtung gingen, wie sie später Leriche entwickelte und als theoretische Grundlage zu der von ihm vorgeschlagenen Art der Sympathektomie, d. h. der Entfernung der Adventitia der Arterien verwandte. Jedoch muß man uneingeschränkt anerkennen, daß die zur Zeit übliche Form der periarteriellen Sympathektomie von Leriche zuerst angegeben und eingeführt wurde.

Bei dieser Operation handelt es sich darum, die Arterien freizulegen durch Aushülsung aus der gemeinsamen Gefäßscheide und Befreiung von den begleitenden Venen und langen Nerven. Nun wird am freigelegten Arterienrohr die mehr oder minder deutliche, mehr oder weniger leicht isolierbare äußere Schicht, die in diesem Sinne als Adventitia bezeichnet wird, abgelöst und auf etwa 8—10 cm Länge ganz exstirpiert, so daß dann die Arterienwand nur noch aus Intima und Media besteht.

Diese Operation hat Leriche zum ersten Male 1913 vorgeschlagen für gewisse Verschlüsse der Arteria mesenterica (neben gleichzeitiger Dehnung des Plexus solaris) an dieser Arterie, an der Aorta (nach Resektion des 2. und 3. rechten Rippenknorpels) bei schmerzhafter subakuter Aortitis, an peripheren Arterien bei der Raynaudschen Krankheit und beim kongenitalen trophischen Ödem.

Die Operation hat Leriche dann zuerst 1914 ausgeführt; in den ersten Kriegsjahren machte er sie noch selten, später und nach dem Krieg mit zunehmender Häufigkeit und immer neuen Indikationen. In Deutschland hat die Operation vor allem Brüning aufgenommen und in anerkennenswerter

Weise immer wieder vorgeschlagen, bis sie im Laufe von wenigen Jahren allgemeine Aufnahme fand und dann in weitgehendem Maße und bei den verschiedensten Indikationen ausgeübt wurde.

II. Die Technik der Operation

kann sehr einfach, aber auch sehr schwierig sein.

Als Ort der Wahl gilt für die Freilegung der Arteria brachialis die Mitte des Oberarms, der Femoralis die Mitte des Oberschenkels. Diese Stellen sind leicht zugänglich, in ihrem Bereich gehen keine größeren Arterienäste ab. Man vermeidet die Gegend der Lymphdrüsen, die, besonders die inguinalen, das Entstehen von Infektionen begünstigen.

Ob aber die Mitte des Obergliedes immer die zweckmäßigste und in der Wirksamkeit beste Operationsstelle ist, möchte ich bezweifeln. Ich habe eine Kranke mit arteriospastischen Erscheinungen an verschiedenen Gliedern am linken Oberschenkel und Oberarm operiert. Am linken Fuß trat eine prompte und dauernde Heilung der sehr heftigen Schmerzen und der beginnenden Gangrän ein; an der Hand blieb die Sympathektomie in der Mitte der Brachialis, die bei der Operation auf den Umfang eines Zündholzes kontrahiert und geschlängelt war, fast ohne jeden Einfluß. Ich hatte durchaus den Eindruck, daß der vasoconstrictorisch wirkende Einfluß schon höher oben angriff, so daß ich zu tief operiert hatte. Auch ist damit zu rechnen, daß die höher abgehenden Arteriae profundae des Gliedes bei der Operation in der Obergliedmitte außerhalb des Einflusses der Operation bleiben. — Auch Brüning empfiehlt eine etwas höher gelegene Operationsstelle, als sie sonst gewöhnlich gewählt wird.

Daß höhere Sympathektomien wirksamer sind oder wenigstens sein können, beweisen auch die schon angeführten Erfahrungen Brünings über die stärkere Wirkung der Halssympathektomie auf die Armgefäße.

Ist man auf die Gefäßscheide gelangt, so wird diese längsgespalten. Im allgemeinen liegt dann die Arterie fast immer rasch zutage. Doch fanden wir einige Male an und innerhalb der Gefäßscheide, insbesondere bei Beingeschwürkranken, eine anscheinend chronisch-entzündliche Bindegewebsbildung, die sicher nicht allgemein bekannt und in den gewöhnlich benützten Lehrbüchern, auch der pathologischen Anatomie, nicht beschrieben ist: die Gefäßscheide war derb und fest; nachdem man sie incidiert hatte, war die Arterie teilweise in sulzig-ödematöses, pralles Gewebe, teilweise in festes Bindegewebe geradezu eingemauert; bei solchen Veränderungen war zunächst Pulsation weder zu sehen noch zu fühlen. Erst nach Entfernung dieses Gewebes fing die Arterie zu pulsieren an.

Auch Horn fand bei einer 23jährigen Kranken mit Sklerodermie die Arteria brachialis zusammen mit der Vene in derbes, hartes Gewebe eingebettet, aus dem die Arterie erst durch die Präparation freigemacht wurde.

Chaton fand die Adventitia bei Endarteriitis (mit Gangrän) einmal über $^1/_2$ mm stark, gelb, die Organe des Gefäßnervenbündels in eine starre Masse eingebettet, kaum gegeneinander verschieblich.

Gilbert und Coury schildern bei der Endarteriitis obliterans der Ostjuden als späteres Stadium der pathologisch-anatomischen Veränderungen die Entwicklung eines perivasculären, derben, fibrösen Gewebes, welches das ganze Gefäßnervenbündel in einen festen Strang zusammenbackt.

Auch Leriche weist darauf hin, daß die pathologische Anatomie dieser Veränderungen noch in ihren Anfangsgründen stecke: man könne die Arterie mit der gemeinsamen Gefäßscheide verwachsen finden; aber die freigelegte Arterienstelle könne auch normal erscheinen; dann sitze die ursächliche Störung der Zirkulationsveränderung entfernt vom Gefäß, ein Beweis, daß es sich um einen Reflex, oder wenn auch an den übrigen beteiligten Geweben ebenfalls nicht nachweisbar ist, um eine Störung der Gefäßinnervation handeln müsse.

Bei den oben von uns angeführten Veränderungen handelt es sich sicher um chronische Entzündungszustände in der Gefäßscheide; daß diese vorkomme, ist ja nicht verwunderlich, weil die Lymphgefäße doch die Blutgefäße begleiten und bei den chronischen Entzündungen in der Peripherie, die zur Sympathektomie Anlaß geben, sicher oft oder dauernd als Überleiter von Infektionsstoffen oder -erregern dienen.

Hat man die Arterie von vorne freigelegt, so umgeht man sie am besten an einer Stelle ganz, indem man sie auf der Rückseite vorsichtig von den begleitenden Venen ablöst. Diese zirkuläre Ablösung der Arterie kann man gleich auf die ganze Ausdehnung der beabsichtigten Sympathektomie vornehmen, oder man kann dies auch später, schrittweise, tun.

Eine Venenverletzung ist, abgesehen von der zuweilen schwer zu stillenden Blutung, wegen der Gefahr der Thrombose möglichst zu vermeiden.

Nun wendet man sich an den Gefäßsympathicus, der in der Adventitia verläuft (s. S. 633). Die Adventitia ist zuweilen dünn, zart, wenig vascularisiert; bei den für die Operation in Betracht kommenden Erkrankungen ist sie allerdings meist deutlich vascularisiert und bildet eine kräftige, meist gut von der Media abzulösende Gefäßwandschicht. Die Verdickung von der Stärke und Art, wie sie Chaton beschreibt, ist sicher eine große Ausnahme.

Zuweilen erscheint der Gefäßreichtum der Adventitia anfangs gering; im Laufe der Operation am Gefäß füllen sich erst die Vasa vasorum.

Man hebt nach genügender Freilegung die Adventitia vorsichtig an einer Stelle hoch, schneidet sie ein und löst sie dann zirkulär ab; dann entfernt man, vorsichtig nach oben und unten vordringend, die ganze Adventitia auf 8—10 cm Gefäßlänge oder auch mehr an der Femoralis, 6—8 cm an der Brachialis. Man achte darauf, daß man die Adventitia auch auf der Rückseite exstirpiert und nicht auf der gemeinsamen Scheide bzw. der Vene sitzen läßt. — Die kleinen, von der Arterie abgehenden Seitenäste müssen bei der Ablösung vorsichtig gefunden und unterbunden werden; kurzes Abreißen an der Arterie macht Blutungen, deren Stillung durch Unterbindung zu einer Einschnürung der Arterie führen könnte oder nur schwierig möglich ist. Blutungen aus den Vasa vasorum treten kaum störend auf.

Die Entfernung der Adventitia wurde von verschiedenen Seiten nur auf eine Länge von 3—4 oder weniger Zentimeter für genügend gehalten. Für die Unterbrechung des reinen Reflexes müßte die Unterbrechung auf nur kurze Entfernung auch genügen. Allein, tatsächlich ist die ausgedehnte Entfernung besser und wirksamer. Brüning glaubt, daß die ausgedehnteren Entfernungen wirksamer sind, weil durch sie mehr Nervenbahnen, die

von den spinalen langen Nerven aus segmentär an die Gefäße herantreten, unterbrochen werden, was die bessere Wirkung zwanglos erklären würde.

Kreuter hat, um Ernährungsstörungen der Arterie durch Wegnahme der Vasa vasorum zu vermeiden, vorgeschlagen, die Adventitia nur auf den halben Umfang zu entfernen, was in der Wirkung gleich sei. Wenn man dabei zugleich die Denudation auf die ganze Ausdehnung ausführt, dürfte dieser Vorschlag bei arteriosklerotischen Arterien wohl zu beherzigen sein.

Mühsam hat die Adventitia und alles zugehörige Gewebe sorgfältig entfernt. Um sicher zu sein, daß die Arterie mit etwa zurückgebliebenen Resten doch nicht wieder in Verbindung trete, hat er die Arterie über ein Muskelkissen verlagert, in ähnlicher Weise, wie man nach der Neurolyse zuweilen Nerven in narbenfreie gesunde Muskulatur einlagert.

Daß man die Adventitia völlig entfernt hat, merkt man daran, daß nach völliger Entfernung die Media als Schicht zutage tritt, von der kein netz- oder fadenförmiges Gewebe mehr abziehbar ist. — Nach Brüning soll die nackte Media matten, perlmutterähnlichen Glanz haben, abgesehen von der arteriosklerotischen Arterie. — Ob noch Reste der Adventitia auf der Media sitzen, kann man nach Leriche am besten dadurch beurteilen, daß man einen Tampon mit heißer Flüssigkeit auf die Arterie bringt, wodurch sich die Adventitiareste deutlich abheben. — Turbin empfiehlt zu diesem Zweck die einfache Anfeuchtung. Dadurch werde die Arterie da, wo noch Adventitia anhaftet, fleischfarben, wo die Media freiliegt, hellgrau. — Nach Callander erscheint die zu entfernende Adventitia bei Befeuchtung mit einem Tupfer als weißliche, lockere Schicht.

Mit der lockeren, bindegewebigen Gefäßwandschicht der Adventitia einer größeren Arterie entfernt man zweifellos den größten Teil des Nervenapparates der Arterie, und zwar nach Glaser (S. 95 ff.), im allgemeinen marklose Nervenfasern, an den Arterien der Körperhöhlen aber auch Ganglienzellen. Jedoch hat man das Gefäß damit noch nicht völlig entnervt. Vielmehr findet sich auch noch in der Media ein feinmaschiges, reich verzweigtes Netz sehr dünner Nervenfäden oder gegabelte oder bäumchenartige Verzweigungen mit blatt- oder knötchenförmigen Verdickungen der Endigungen. Ja, einzelne Nervenfasern dringen bis in die Intima ein, sogar an das Endothel heran. Somit ist auch mit vollständiger Entfernung der Adventitia keine völlige Entnervung der Arterie möglich. Vielmehr bleibt stets eine gewisse, wohl meist wechselnde, Nervenmenge in Media und Intima zurück, von ungleichmäßiger Adventitiaentfernung ganz abgesehen.

Nicht immer geht die Ablösung der Adventitia so leicht, wie zuvor beschrieben. Besonders bei Arteriosklerose ist sie zuweilen sehr fest verwachsen. Leriche empfiehlt, dann eine andere Arterienstelle zu wählen oder in die Adventitia nach Handley ringsherum, von vier Stellen aus je $^1/_4$ ccm $70^0/_0$igen Alkohol einzuspritzen, wodurch die Nervenleitung auch zerstört werden soll. Die Arterie behielt dabei ihre Weite, es entstand nur ein weißlicher Ring.

Das Handleysche Verfahren wurde als einfacher Ersatz der scharfen Entfernung der Adventitia gedacht. Wenn die letztere möglich ist, so dürfte sie aus den verschiedensten Gründen vorzuziehen sein: sie ist sicherer

in der Ausführung und deshalb wohl auch im Erfolg. Wir wissen nicht, wie der Alkohol auf die übrige Gefäßwand (Gefahr der Wandnekrose!) wirkt, ebensowenig wie schnell sich die durch Alkoholeinspritzung unterbrochenen Gefäßnerven wieder ersetzen.

III. Gefahren und Komplikationen der Operation.

Im allgemeinen ist die Adventitiaentfernung auf die eben beschriebene Weise stets ohne Verletzung der Arterie möglich. Doch gibt es, besonders bei alten Leuten, weiche, brüchige Arterien. So riß Leriche die Carotis interna eines 61 jährigen Mannes bei der ersten Berührung ein, der Kranke wurde durch Unterbindung geheilt. Auch Chaton und Guillemin weisen auf die Arteriomalacie als mögliche Komplikation hin. Diese Komplikation ist allerdings so selten, daß sie keinen Grund gegen die Operation abgeben kann.

Auf die Notwendigkeit, das kurze Ausreißen von Arterienseitenästen aus dem Gefäß wie auch die Verletzung der begleitenden Hauptvenen zu vermeiden, sowohl wegen der Blutung, wie auch wegen späterer Störungen, habe ich schon hingewiesen. Das ist Sache einer guten Technik.

Sonst hat die Operation technisch keine wesentlichen Gefahren.

Postoperativ sind einige Todesfälle bekannt geworden:

So hat Matons nach einer Sympathektomie an der Iliaca externa eine Wundinfektion mit tödlicher Blutung erlebt. Ein Kranker Mullers bekam nach einer Sympathektomie an der Femoralis eine Wundinfektion und Nachblutung und starb nach der Unterbindung der Femoralis. Einen dritten derartigen Todesfall erwähnt Milko. Auch wir erlebten bei einem 70 jährigen Manne mit Varicen und Ulcus cruris, dem wir gleichzeitig mit der Sympathektomie an der Femoralis im Inguinaldrüsengebiet die Saphena unterbanden und die Varicen operierten, anscheinend von den Drüsen aus eine Infektion aller Wunden, die auf dem Wege über Thrombose der Vena femoralis, Bronchopneumonie usw. im Laufe von einigen Wochen den Tod herbeiführte. Stahl berichtet über eine tödliche Embolie infolge Femoralvenenthrombose bei einer 70 jährigen Frau.

Wundinfektionen, die nach den bisherigen Erfahrungen die größte Gefahr der Operation darstellen, wird man am besten vermeiden, wenn man sich, besonders bei geschwürigen Prozessen am Glied, von der Gegend der Lymphdrüsen fernhält.

Allerdings wird man, auch wenn man die Drüsen vermeidet, häufiger Wundinfektionen erleben, als dies bei anderen aseptischen Operationen der Fall ist. Wohl alle Operateure haben diese Erfahrung gemacht. Insbesondere hebt Pels-Leusden diesen Umstand hervor. Es ist dies bei den häufig infizierten Lymphbahnen, die man bei der Sympathektomie durchtrennt, an sich kein Wunder. Pels-Leusden drainiert daher die Wunde bei jeder Sympathektomie. Bei schwereren peripheren Phlegmonen würde er es sogar für geraten halten, die Wunde offen zu lassen und sekundär zu nähen. Ich würde bei solchen schwer entzündlichen Zuständen die Sympathektomie überhaupt nicht ausführen.

Im übrigen haben wir wesentliche Wundstörungen nur bei der Operation im Bereiche der Leistendrüsen erlebt. Sieht man von derartigen seltenen, zudem zum großen Teil vermeidbaren Wundinfektionen, Lungen- und ähnlichen postoperativen Störungen ab, so hat die Sympathektomie keine vitalen Gefahren. Sie hat aber auch keine wesentlichen Gefahren für das Glied, an dem operiert wurde.

Von primären Arterienstörungen ist bisher nicht viel bekannt geworden. Schamoff hat die Femoralis bei der periarteriellen Sympathektomie verletzt, sofort genäht; ungestörte Heilung. Bei richtiger Technik sind solche Arterienverletzungen kaum zu erwarten.

Dagegen hat in allerletzter Zeit Kreuter eine sekundäre Arterienschädigung durch die periarterielle Sympathektomie beschrieben: Bei einem älteren Arteriosklerotiker mit Gangrän der zweiten Zehe und entzündlichen Erscheinungen trat 10 Tage nach der periarteriellen Sympathektomie aus einer kleinen „Wandnekrose" auf der Rückseite der Arterie, etwa in der Mitte des adventitiafreien Stücks, eine Blutung ein, die zur Arterienligatur, Amputation und Tod führte. Zweifellos ist auch diese Gefahr der Operation eine sehr geringe.

Im allgemeinen werden, wie dies insbesondere Petroff durch vitale Färbung nachgewiesen hat, Intima und Media vom Gefäßinnern aus ernährt. Durch die Erfolge der freien Arterien- und Venentransplantation in Arteriendefekte wird bewiesen, daß dies in sehr weitgehendem Maße der Fall ist. Dies gilt aber wohl in erster Linie für gesunde Gefäße. Bei kranken Arterien ist vielleicht durch die Operation eine Schädigung der Wandernährung möglich. Aus diesem Grund empfiehlt Kreuter Zurückhaltung bei Arteriosklerotikern, einer Ansicht, der man bis zu einem gewissen Grad zustimmen kann.

Sonstige klinische Störungen oder anatomische Befunde, die eine Wandschädigung beweisen würden, z. B. Thrombosen u. a., sind nicht bekannt geworden:

Lissitzin (Aussprache zum Vortrag Schamoff) hält die Entfernung der Arterien-Adventitia nicht für gleichgültig, ohne daß nähere Gründe für diese Annahme angegeben werden. Auch Oppel hält die Entfernung der Vasa vasorum für gefährlich.

Stradyn erwartet im Hinblick auf die Untersuchungen von Petroff keine Medianekrose.

Nach Simeoni, der an zwei Hunden an beiden, bei zwei andern nur an einer Seite die Sympathektomie an der Carotis communis ausführte, entfernt zwar die Operation die elastischen Fasern der äußeren Gefäßhülle, hat aber sonst keinen Einfluß auf die Struktur des Gefäßes. Die Neubildung einer neuen Adventitia aus Bindegewebe, das sich konzentrisch um das Gefäß legt, fand Simeoni erst nach längerer Zeit.

Woicjechowski hat an der Femoralis von Kaninchen die periarterielle Sympathektomie auf $^1/_2$—1 cm ausgeführt, das Gefäß nach 7—75 Tagen herausgenommen. Mikroskopisch fand er keine Degenerationserscheinungen, dagegen Wucherungen von Nervenfasern von beiden Seiten her, mehr vom oberen als vom unteren Defektrand. Er hält übrigens eine völlige Entnervung nicht für möglich; dies wurde ja auch schon oben ausgeführt.

Makai fand anläßlich einer zweiten Sympathektomie zwei Monate nach der ersten die Femoralis narbenfrei, im adventiafreien Teil ausgesprochen umfangreicher als distal davon.

Auf die Möglichkeit einer nicht ganz naheliegenden Schädigung weist noch Matheis hin. Er sah bei arteriosklerotischer Fußgangrän nach der periarteriellen Sympathektomie unterhalb ein Ödem entstehen. Er glaubt, dies mit der Annahme erklären zu können, daß durch die Operation die kleinen Gefäße gelähmt und maximal gedehnt werden und so Flüssigkeit durchlassen, wodurch schlechte Ernährung und Infektionsmöglichkeit bedingt werde. Auch Klug weist auf Ödeme als mögliche Spätschädigung hin.

Ich stieß sonst nirgends auf ähnliche Gedankengänge und glaube auch nicht, daß sie berechtigt sind, ebensowenig wie die hypothetische Annahme Seiferts, der als Folge der periarteriellen Sympathektomie unter Umständen eine trophische Störung erwartet (S. s. 655).

Auf Grund dieser Ausführungen und meiner eigenen Erfahrungen halte ich die Gefahren der periarteriellen Sympathektomie für das Leben und für die Arterie für sehr gering. Operative Arterienverletzungen sind bei vorsichtigem Operieren sicher zu vermeiden. Wesentliche Ernährungsstörungen des Gefäßes, Thrombosen u. ä. sind kaum zu befürchten; ebensowenig wird die Festigkeit der Arterienwand durch die Wegnahme der dünnen bindegewebigen Schicht der Adventitia gefährdet.

Bei gegebener Indikation kann man daher die periarterielle Sympathektomie unbesorgt ausführen.

IV. „Physiologische“ Folgen der Operation.

Die Operation selbst führt am Gefäß Folgen herbei, die vor Ausführung der Operation unbekannt waren. Leriche sieht als „physiologische Folge“ der Operation an zunächst eine Reizung der Arterienwand mit der Folge einer starken Kontraktion, die zu einer Ischämie, ja zu Anämie in der Peripherie mit Pulslosigkeit, Abkühlung und ähnlichen Folgen für etwa 6 Stunden führt, worauf dann eine deutliche Hyperämie folgt. Derselben Ansicht sind die meisten Autoren, die sich zu diesem Punkt geäußert haben.

So fand Brüning den Gefäßkrampf regelmäßig, außer bei arteriosklerotischen Gefäßen. Stahl gibt den Umfang der Kontraktion auf etwa $^1/_3$ des bisherigen Umfangs an. Kümmell sah nur bei arteriosklerotischen Gefäßrohren keine Kontraktion; jedoch war, auch ohne sichere Arteriosklerose, bei älteren Leuten die Kontraktionsfähigkeit geringer. Auffallend starke Kontraktionen sah er an Begleitvenen, wenn an diesen die Operation vorgenommen wurde. Auch Klug fand die Kontraktion nur bei Jugendlichen. Kümmell sah Lösung des Gefäßkrampfes frühestens nach 5 Stunden, in situ jedenfalls auch nach fast 2 Stunden noch nicht. Der Gefäßkrampf soll zuweilen (Brüning, Stahl) auch mehrere Tage anhalten.

Ich kann mich diesen Ansichten nicht ohne weiteres anschließen, da wir meist andere Verhältnisse fanden. Auch nach Callander war die primäre Gefäßkontraktion an den größeren Arterien nur wenig ausgeprägt und fehlte einmal an der Femoralis ganz. — Nach Mühsam blieb das Arterienlumen in einigen Fällen unverändert, in einigen wurde es enger, bei der Mehrzahl aber sichtlich weiter, so daß eine Schlängelung des Gefäßes eintrat.

Wir selbst trafen, wenn man an die Arterie kam, meist kontrahierte Arterien, oder die Arterie kontrahierte sich, während man an ihr arbeitete. Aber fast bei allen unseren Operationen ließ die Arterienkontraktion schon bald nach, die Femoralarterien wurden meist unmittelbar nach der Sympathektomie unter unseren Augen weiter; besonders deutlich war dies, wenn man die Arterie zwischen den Fingerspitzen oder mit der Pinzette in Abständen anfaßte; darauf bildeten sich an den Berührungsstellen rasch Erweiterungen des Gefäßes, so daß die Arterien anfangs perlschnurähnlich waren, bis sich auch die Zwischenräume erweiterten, sei es spontan oder auf weitere mechanische Reizung.

Mit dieser Kneifreizung konnte man fast regelmäßig eine sofortige Erweiterung auch stark kontrahierter Arterien herbeiführen.

Beim Ausbleiben der postoperativen Gefäßerweiterung fehlt auch die von anderen Beobachtern beschriebene, 5—15 Stunden anhaltende Blässe in der Peripherie mit Abkühlung um 3—4° usw.

Handley führt die anfängliche Gefäßverengerung bei der Sympathektomie auf die Verletzung und die dadurch bedingte unmittelbare Reizung der Muskelschicht der Arterie zurück. Gerade um diese Reizung zu vermeiden, hat er seine periarterielle Alkoholinjektion empfohlen, bei der er die Kontraktion nicht eintreten sah. Wie wir sahen, tritt auch bei der operativen Adventitiaentfernung die Arterienkontraktion nicht regelmäßig ein, oder sie läßt sich durch die Kneifreizung rasch beseitigen, so daß dieser Grund für das Vorgehen nach Handley wegfällt.

Am eindruckvollsten und klarsten, geradezu wie in einem Experiment, zu beobachten war der sofortige Eintritt der Arterienerweiterung durch die Sympathektomie bei einem Kranken mit verzögerter Konsolidation: vor der Operation war der Puls in Poplitea, Tibialis postica und Dorsalis pedis nicht fühlbar, die Senfölreaktion fehlte. Die freigelegte Femoralarterie des 26jährigen Mannes war zunächst zündholzstark. Unmittelbar nach der Operation war die Senfölreaktion am operierten Bein beschleunigt, der Puls in den Arterien mindestens gleich, anscheinend besser fühlbar als am gesunden Bein; die Arterie war aber gegen Schluß der Operation auch bleistiftdick geworden.

Bei einem unserer Fälle trat andererseits überhaupt keine Erweiterung, sondern eine anscheinend dauernde Verengerung der Arterie ein, geprüft an Aussehen, Senfölreaktion und Moszkowicz. Bei allen anderen, mit zwei Ausnahmen, war die Gefäßerweiterung unmittelbar nach der Operation am besten, um dann im Laufe von einigen Wochen zu verschwinden. Nur einmal hielt sie länger an.

Wodurch es bedingt ist, daß wir einen anderen Verlauf beobachteten wie die meisten anderen Chirurgen, ist mir nicht klar geworden. Mit der örtlichen Betäubung, die wir meist anwandten, kann dieser Umstand nicht zusammenhängen. Denn erstens waren die Arterien meist noch etwas empfindlich, das Novocain-Suprarenin war demnach nicht in die Arterienscheide eingedrungen und konnte so auch nicht die Arterie unmittelbar beeinflussen; ferner machten wir bei Operationen in Lumbalanästhesie und Narkose dieselbe Beobachtung. Drittens sahen wir bei einem in örtlicher Betäubung operierten Kranken eine außerordentlich starke periphere Anämie nach der Operation:

Bei diesem Kranken hatte ich einen kleinen Seitenast unmittelbar aus der Femoralis ausgerissen, so daß ich die Arterie bei der Ligatur etwas eingeschnürt hatte. Die mir ungewohnte Anämie des Fußes war so stark und eindrucksvoll, daß ich an dieser Ligaturstelle eine Kreislaufunterbrechung vermutete und etwa $^1/_2$ Stunde nach Beendigung der Operation die Wunde nochmals öffnete. Die Femoralis war dünn kontrahiert und pulslos; auf vorsichtiges Kneifen zwischen zwei Fingerspitzen erweiterte sich die Arterie auf die normale Weite und fing zu pulsieren an, der Fuß bekam sofort normale Blutversorgung, Farbe und Wärme, die auch anhielten.

Die Kontraktion der Arterien, die man bei der Freilegung trifft, ist zuweilen so stark, daß man unwillkürlich, wie z. B. auch Kreuter an eine Hypoplasie denken könnte. Nach unseren eben gemachten Ausführungen ist eine Hypoplasie sicher ausgeschlossen, da die dünnen Arterien sofort zur Erweiterung gebracht werden können. Vielmehr handelt es sich bestimmt um einen Kontraktionszustand der Arterie, der jedoch, wie wir dies bei dem Kranken mit der verzögerten Konsolidation bestimmt nachweisen konnten, sicher auch schon längere Zeit bestehen kann (s. auch S. 637).

Leriche erklärt, daß der Kontraktionszustand der Arterien, den man bei der Operation meist finde, eine Folge des operativen Traumas sei. Sicher ist das oft, vielleicht meistens der Fall. Aber ebenso sicher ist es mir, daß ein Kontraktionszustand oft schon vorher, wie eben ausgeführt, längere Zeit bestanden haben kann und wohl auch die Ursache der peripheren Veränderungen, die durch die Operation behandelt werden sollen, sein kann, während Leriche glaubt, daß die Kontraktion erst im Augenblick der Operation zustande komme.

Zur Ausdehnung der Gefäßkontraktion berichtet Klug, daß peripher und zentral von der Operationsstelle das Gefäß gleichweit geblieben sei, was ebenso wie die Versuche von Wiedhopf (s. S. 649) dafür spräche, daß das Blutvolumen nicht beeinträchtigt würde.

Von anderer Seite sind Angaben darüber, ob die Arterie sich nur an der Operationsstelle kontrahiert, oder auch von dieser entfernt, nach oben, nach unten oder bis ins Capillargebiet, nicht gemacht worden. Diese Frage ist daher noch unentschieden.

Einerlei nun, ob die der Operation folgende Arterienerweiterung sofort oder später zustande kommt, im allgemeinen tritt als Folge der periarteriellen Sympathektomie jedenfalls eine periphere Hyperämie ein, die entweder nur wenige Tage oder meistens 2—3 Wochen, zuweilen auch Monate anhält, dann aber allmählich wieder verschwindet und der normalen bzw. anteoperativen Form der Blutversorgung Platz macht. Nach Leriche ist die Hyperämie am 6. Tag am besten und hält etwa 3—4 Wochen an. Zuweilen hält die Hyperämie allerdings auch Jahre an, so z. B. bei dem Dauerheilungsfall von Leriche (s. S. 687). Brüning und Stahl fanden die stärkste Hyperämie nach 3 Tagen.

Die Grundlage der Hyperämie, d. h. eine Gefäßerweiterung, wurde von Woicjechowski auch im Tierexperiment als Folge der Entfernung des peripheren Sympathicus der Glieder nachgewiesen. Er fand nach der

Operation die Gefäßerweiterung stets deutlich unterhalb der Operationsstelle. Noch 3—4 Wochen lang bestanden eine gewisse Arterienerweiterung und stärkere Durchblutung, die im zweiten Monat verschwanden.

Die Hyperämie ist an Rötung, fühlbarer Wärme, Pulsänderung u. a. ohne weiteres erkennbar, ist aber auch objektiv und methodisch meßbar.

Die Veränderungen werden auch von den Operierten oft wahrgenommen. Jedoch sind die subjektiven Angaben der Kranken, die in den ersten Tagen oder Wochen nach der Operation meist erhöhte Wärme, „mehr Leben" u. ä. im operierten Bein wahrzunehmen glauben, nur sehr unsicher verwertbar.

V. Methoden zur objektiven Bestimmung der peripheren Hyperämie.

Dazu stehen folgende Methoden zur Verfügung:

1. Die einfache Pulsbeobachtung. Sie wird natürlich dann besonders eindrucksvoll sein, wenn auf der kranken Seite der Puls an den Fußarterien vor der Operation fehlte, nach der Operation nachweisbar ist. Ist der Puls auch am kranken Bein von vornherein fühlbar, so handelt es sich um relative Unterschiede. Dann ist es zur Feststellung von Unterschieden besser, die Messung des Blutdrucks vorzunehmen.

2. **Der Blutdruck** in den Bein- bzw. Armarterien wurde von uns 11 mal vor und nach der Operation gemessen. Von 8 Fällen mit gleichem Blutdruck vor der Operation blieben 2 gleich, viermal sank der Blutdruck in beiden Beinen, davon einmal auf der kranken Seite stärker, zweimal stieg der Blutdruck in beiden Beinen. Dreimal war der Blutdruck im kranken Bein vor der Operation schwächer; nach der Operation wurde er einmal gleich, einmal im kranken Bein stärker; einmal stieg er in beiden Beinen, auf der kranken Seite jedoch mehr, so daß der Unterschied zwischen krank und gesund von 30 auf 20 mm Hg zurückging.

Die untersuchten Kranken hatten, ebenso wie die mit den Proben 4—6 von uns untersuchten, größtenteils Bein- und Narbengeschwüre. Bei diesen Erkrankungen wird man mit der einfachen Blutdruckmessung nicht viel weiter kommen. Es mag sein, daß bei Nervenlähmungen und insbesondere arteriospastischen Zuständen die Untersuchungen deutlichere und regelmäßigere Ausschläge geben, da in gelähmten Gliedern der Blutdruck ja aus den verschiedensten Gründen von vornherein meist deutlich schwächer ist, als im gesunden anderseitigen Glied.

Seifert fand bei trophischen Geschwüren am Fuß nach Nervenschußverletzung 4 Wochen nach der periarteriellen Sympathektomie auf der operierten Seite 155 mm (gegen 125 auf der nichtoperierten) systolischen Blutdruck, während vor der Operation der Puls an den Fußarterien nicht fühlbar gewesen war.

Auch Leriche hält, wie ich sehe, eine Erhöhung des Blutdrucks als Folge der Sympathektomie für konstant. Callander dagegen fand die Blutdruckerhöhung nie bei seinen 10 Fällen. Klug fand den Blutdruck teils beeinträchtigt, teils nicht.

So scheinen die Folgen hinsichtlich des Blutdrucks verschieden zu sein. Auch wir haben, wie eben ausgeführt, teils ein Sinken, teils ein Steigen beobachtet. Wenn unsere Erklärung der Sympathektomie, daß durch sie ein reflektorischer, vasoconstrictorischer Gefäßtonus ausgeschaltet werde, richtig ist, so wäre vom Rückgang der Vasoconstrictorenwirkung und dem Eintritt der Arterienerweiterung am ehesten ein Sinken des Blutdrucks zu erwarten.

3. Französische Autoren legen besonderen Wert auf die oscillometrische Blutdruckmessung und die Feststellung des „oscillometrischen Index" vor und nach der Operation. Sie halten diese Methode für die Beurteilung einer Besserung der Verhältnisse in der Blutversorgung für sehr wertvoll. Uns selbst fehlen Erfahrungen in dieser Richtung. Auch sonst ist diese Methode in Deutschland anscheinend nicht näher bekannt; jedenfalls ist sie, soweit ich sehe, bis jetzt hier nicht angewandt worden. Es wäre jedoch wünschenswert, in dieser Richtung ausgedehnte Untersuchungen vor und nach der Sympathektomie auszuführen.

4. Die **Senfölreaktion.**

Breslauer hat durch eine größere Anzahl Versuche festgestellt, daß im nervengelähmten Glied nach einiger Zeit die lokale Reaktionsfähigkeit im Sinne einer aktiven Hyperämie, festgestellt durch Aufbringen eines Tropfen Senföls auf die Haut, erloschen war, während die Reaktionsfähigkeit auf Kältereize und Adrenalin unverändert erhalten war. Es war demnach verloren die aktive Gefäßerweiterung, erhalten dagegen die aktive Gefäßverengerung.

Die Senfölreaktion wurde von uns 21 mal verwertbar vor und nach der Operation geprüft, meist bei Beingeschwüren, aber auch anderen Erkrankungen, Nervenlähmungen usw. Fünfmal war sie vor der Operation an beiden Beinen gleich, eine Änderung durch die Operation trat nicht ein. 2 vorher gleiche Reaktionen wurden durch die Operation am kranken Bein gebessert, 2 vorher am kranken Bein beschleunigte Reaktionen wurden verschlechtert, 1 vorher verlangsamte blieb unverändert, 10 vorher verlangsamte wurden gebessert, 1 vor der Operation am nervengelähmten Bein negative wurde postoperativ besser als am gesunden Bein.

Gesamtergebnis: vor der Operation 7 gleich, 2 schneller, 12 langsamer; nach der Operation unverändert 6, gebessert 13, verlangsamt 2.

Klug fand mit der Probe keinen Unterschied zwischen operiertem und nichtoperiertem Glied.

Bei der Senfölreaktion muß geachtet werden sowohl auf die objektiv nachweisbare Hyperämie, die Zeit ihres Eintritts, ihre Stärke und Ausdehnung, wie auch auf Zeit und Stärke des subjektiv fühlbaren Brennens. Geprüft werden müssen stets die gleichen Stellen der Beine, da schon normalerweise erhebliche Unterschiede vorhanden sind zwischen Vorder- und Rückseite, Ober- und Unterschenkel usw.

5. Die **Moszkowiczsche Probe,** d. h. die Feststellung des Eintritts, der Ausdehnung usw. der reaktiven Hyperämie, die nach Abnahme einer Blutleerebinde in der Peripherie des betreffenden Gliedes eintritt. Normalerweise beginnt diese Hyperämie sofort oder rasch nach der Abnahme gleich unterhalb der Bindenstelle und dehnt sich, allmählich fortschreitend, im Laufe von 10 bis 25 Sekunden bis zu den Zehen bzw. Fingerspitzen aus.

Diese Hyperämie wird allgemein als reflektorisch bedingte Arteriendilatation aufgefaßt und kommt in der normalen Form zustande nur in Gebieten, deren Arterien unter normalem Tonus und normaler Innervation stehen. Bei krankhaften Verhältnissen, z. B. bei obliterierender Endarteriitis, arteriosklerotischer Gangrän u. ä., ist die Ausbreitung sehr verlangsamt, oder die Zehen werden von der Hyperämie gar nicht erreicht.

Bei der Moszkowiczschen Probe muß geachtet werden auf den Beginn des an der Rötung erkennbaren Einströmens des Blutstromes, wie auf Art und Schnelligkeit seiner Ausdehnung.

Die Moszkowiczsche Probe war bei 21 eigenen Beobachtungen vor und nach der Operation 10 mal gleich; 1 mal vorher gleich, nachher verschlechtert; 1 mal vorher gleich, nachher an beiden Beinen gebessert; 1 mal am kranken Bein vor und nach der Operation schneller, 8 mal vor der Operation langsamer, nach der Operation gleich bzw. beschleunigt, bei einer Nervenlähmung sogar um die Hälfte schneller als am gesunden.

Eine ganz außerordentliche Beeinflussung des Einströmens des Blutes durch die Operation beobachtete Seifert bei einer periarteriellen Sympathektomie an der Femoralis wegen trophischer Geschwüre am Fuß nach Nervenschuß. Am nichtoperierten gesunden Bein brauchte die reaktive Hyperämie 20 Sekunden, bis sie den Fuß erreichte. Am operierten Bein trat sofort eine fleckige Rötung des ganzen Gliedes auf, wie wenn man einen leeren Schlauch plötzlich mit Flüssigkeit gefüllt hätte.

Dieses Einschießen haben wir nur zweimal beobachtet; sonst fanden wir stets ein langsam fließendes Einströmen.

6. d'Ölsnitz untersuchte die Gefäßreaktion an der Wirkung der Moszkowiczschen Probe (Blutleere für 5 Minuten) auf die Amplitude. Bei einem Gesunden wird die Amplitude durch die Blutleere sofort, verschieden stark, aber oft erheblich erhöht infolge der Vasodilatation, die der Blutleere folgt. Die Amplitude sei kleiner bei Sympathicuslähmungen, im allgemeinen verstärkt bei Sympathicusreizungen, d. h. Vasoconstriction. Doch trete sie dabei, bei Liegenlassen der Binde über 12 Minuten, zuweilen verzögert ein, da der Erweiterung eine Gefäßverengerung vorangehe. Bei den unvollständigen Gefäßverschlüssen anatomischer Art sei die Reaktion nicht verändert. Babinski und Heitz haben dieselben Reaktionen nach warmen Bädern gefunden. Man könne die Reaktion bei den Sympathicusspasmen der Arterien auch therapeutisch ausnutzen und durch Verbindung mit warmen Bädern noch verfeinern.

In Deutschland fehlen Erfahrungen über diese Art der Reaktion; auch sonst ist über sie nichts bekannt geworden.

7. **Schwitzen** erzeugten wir künstlich mit Wärmekästen oder durch Pilocarpineinspritzung (15 Fälle). 9 mal war das Schwitzen vor und nach der Operation gleich; 3 mal am kranken Bein vor der Operation stärker als am gesunden; die Operation brachte keine Änderung. 1 mal war das Schwitzen vor der Operation gleich, am operierten Bein trat keine Änderung ein, während das nichtoperierte stärker schwitzte; 2 mal schwitzte das kranke Bein vor und nach der Operation stärker.

Dieser Verlauf entspricht ja auch den gewöhnlichen physiologischen Anschauungen, nach denen die Schweißdrüsen eine von den Gefäßnerven unabhängige Innervation haben; die Sekretionsnerven verlaufen vielmehr mit den spinalen Nerven. Reizung der letzteren erregt auch am frischamputierten Bein noch eine Schweißabsonderung.

Bei diesen vier von uns persönlich ausgeführten Proben fiel besonders das auf, daß die Sympathektomie außerordentlich verschiedene Ergebnisse hatte.

8. Die **Hautwärme.**

Diese erscheint den Kranken oft schon selbst höher, während sie vorher im Bein ein Kältegefühl hatten. Die Erwärmung des operierten Beines ist auch für die untersuchende Hand fühlbar. Sie läßt sich aber auch objektiv feststellen durch die Messung der Hauttemperatur.

Über diese Methode hat besonders Stahl genaue Untersuchungen angestellt: Im allgemeinen steigt die Wärme des operierten Beines. Stahl beobachtete als höchsten Temperaturunterschied 2,4° zugunsten des operierten Beines. Das Optimum des Unterschiedes war am 3. Tage erreicht; dann sank die Temperatur langsam wieder ab; aber noch nach 2 Monaten, also viel länger als eine Hyperämie sichtbar ist, war die Temperatur auf der operierten Seite höher als auf der nichtoperierten. — Bestand vor der Operation auf der zu operierenden Seite eine niedrigere Temperatur als auf der gesunden, so wurde der Unterschied zumindest geringer.

Bei einem Fall von Raynaud trat am 4. Tag nach der Operation ein Anfall auf. Die Hand der nichtoperierten Seite war tiefblau, an der geröteten Hand der operierten Seite trat kaum eine Änderung ein. Vor dem Anfall hatte der Hautwärmeunterschied 1,8° betragen; 20 Minuten nach Anfallsbeginn betrug der Unterschied 4,2° zugunsten der operierten Seite.

Lehman fand beim Hund nach der periarteriellen Sympathektomie keine Erhöhung der Wärme des operierten Gliedes. Er zieht daher in Betracht, daß möglicherweise die Wärmeerhöhung des Gliedes, an dem die periarterielle Sympathektomie ausgeführt wurde, lediglich die Folge der Operation an dem betreffenden Gliede sei.

Diese Vermutung ist zweifellos nicht richtig. Die S. 601 angeführten Operationen von Brüning am Halssympathicus beweisen, daß danach die Temperaturerhöhung am Arm noch stärker war, obwohl das Operationsgebiet außerhalb des Arms lag. Es muß sich also doch wohl um eine Sympathicuswirkung handeln.

9. Ferner hat Stahl noch Druckvolumkurven nach der Methode und mit dem Apparat von Christen aufgenommen. Es lassen sich aus diesen Kurven bekanntlich zwei Zahlen ableiten, die einen Maßstab für die Biegungselastizität der Gefäßwand abgeben; es ist dies, nach der Bezeichnung von Christen, der Verschlußdruck und der kubische Biegungskoeffizient. Letzterer ist groß, wenn die Arterie erweitert, klein, wenn sie verengert ist, groß bei dünnen, nachgiebigen, klein bei dicken, widerstandsfähigen Arterien. Er nimmt ab unter dem Einfluß der Vasoconstrictoren und nimmt zu beim Nachlassen ihres Tonus. Der Verschlußdruck verhält sich umgekehrt. — Stahl fand 20 Tage nach der Operation den Verschlußdruck an der Arteria brachialis mit 60 At auf der operierten, auf der nichtoperierten mit 70 At, demnach eine Herabsetzung des arteriellen Tonus auf der operierten Seite. In gleichem Sinne sprach die Steigerung des kubischen Biegungskoeffizienten der Arterie. Es würde sich empfehlen, mit dieser Methodik weitere Untersuchungen anzustellen.

10. Die **Capillarmikroskopie.**

Sie würde wohl zweifellos gewisse Aufklärungen bringen können. Man findet da und dort Angaben, daß capillarmikroskopisch eine Besserung der Strömung in den Capillaren festgestellt worden sei. Eine solche fand z. B. Nevermann bei einigen Operierten Kümmells. Klug fand mit dieser Untersuchung die Capillartätigkeit nur vorübergehend beeinträchtigt. Systematische und ausgedehnte Untersuchungen über die Probe bei der periarteriellen Sympathektomie fehlen jedoch bisher.

11. Die Suprarenineinspritzung wurde von uns sowohl am kranken Bein, wie durch entfernte Einspritzung wiederholt versucht, hat aber uns, ebensowenig wie Klug, irgendwie verwertbare Ergebnisse gebracht.

Aus all diesen Untersuchungen, insbesondere aus unseren eigenen Beobachtungen geht einwandfrei hervor, daß eine Hyperämiereaktion zwar oft, aber durchaus nicht in allen Fällen regelmäßig eintritt, daß ferner die Stärke und Dauer der Reaktion wechselnd sind. So scheint schon nach diesem kurzen Einblick die Operation in ihrer Wirkung unberechenbar zu sein, was wir auch wieder bei Beobachtung der klinischen Ergebnisse sehen werden.

Immerhin sind die Proben nicht wertlos. Insbesondere die Blutdruckmessung, die Senfölreaktion, die Moszkowiczsche Probe, die Messung der Hautwärme und die Capillarmikroskopie scheinen empfehlenswert, um besonders vor der Operation nachzuweisen, ob die Blutversorgung des kranken Gliedes normal oder krankhaft verändert ist. Auch lassen sich vielleicht die oscillometrischen und die Christenschen Blutdruckmessungen zu brauchbaren Proben ausbauen. Vielleicht wird man mit der Zeit auch noch andere Proben finden, die noch brauchbarer sind als die bisherigen.

VI. Die innere Ursache der Hyperämie-Wirkung der Sympathektomie.

Jedermann drängt sich sofort die Frage auf, wie diese hyperämisierende Wirkung der Sympathektomie erklärt werden soll.

Leriche ging bei seinen Vorschlägen und Eingriffen zunächst im wesentlichen von den trophischen Störungen bei Nervenverletzungen und Amputationsstümpfen aus.

Die Ursache der trophischen Störungen ist ja trotz vielseitiger, eingehender und langjähriger Bearbeitung bis jetzt noch nicht geklärt worden. Die Inaktivitätstheorie, die reflektorisch-neurotische und gemischte Theorie haben ihre Anhänger. Neuerdings ist von Breslauer, Lehmann u. a. die Bedeutung der vasomotorischen Veränderungen in der Ursache der trophischen Störungen wieder stärker in den Vordergrund geschoben worden. Lehmann weist in diesem Zusammenhang schon darauf hin, daß die Knochenatrophie besonders stark sei, wenn Reizerscheinungen im Nerven vorliegen, von denen Reflexe auf die Vasomotoren ausgehen könnten. Auch Schlößmann hat bei Nervenschmerz besonders schwere trophische Störungen gesehen. Der Mitwirkung eines „Reizes" wurde aber auch schon von anderen Autoren, so Charcot, Weir-Mitchell, Goldscheider u. a.

(Literatur im einzelnen s. Brüning, Archiv, Bd. 117, S. 30, Cassirer, S. 68 ff.) mehr oder weniger, zum Teil ausschlaggebende Bedeutung beigelegt.

Die Leriche - Brüningsche Auffassung arbeitet teils mit einem angenommenen Reiz, teils mit der Annahme von vasomotorischen Störungen. Sie würde demnach eine Kombination der Reiz- und vasomotorischen Theorie über die Pathogenese der trophischen Störungen darstellen.

Beide Autoren sehen im Neurom oder der Nervennarbe die Ursache eines Reizes, der entweder im sensiblen oder im sympathischen Teil des spinalen Nerven zentralwärts zieht. Er kann auf dem Wege über die sympathischen Ganglien oder schon vorher auf dem Wege von Anastomosen im Sinne des präcellulären Axonreflexes (Langley) oder, wenn sensible Bahnen zur zentripetalen Leitung benutzt werden, auch erst im Rückenmark auf zentrifugale Bahnen übergehen. An einer von diesen Stellen jedenfalls errege der Reiz reflektorisch zentrifugale Bahnen der Gefäßinnervation, und zwar in erster Linie die vasodilatatorischen Nerven, wodurch in der Peripherie des Gliedes eine Gefäßerweiterung mit schlechterer Blutversorgung und trophischen Störungen herbeigeführt werde. — Schamoff steht auf einem ähnlichen Standpunkt wie Leriche und Brüning.

Daß zentripetale Nervenreize zu einer Änderung der Gefäßversorgung führen können, beweist schon das alte Experiment Lovéns, der durch elektrische Reizung des zentralen Endes des durchschnittenen N. saphenus im Bereiche der Arteria saphena eine Gefäßverengerung eintreten sah, der bald eine Erweiterung folgte.

Auch gewisse klinische Erfahrungen der jüngsten Zeit machen diese Annahme, daß von den Nerven- und ähnlichen Verletzungsstellen aus zentripetale Reize ausgehen, durchaus wahrscheinlich. Aber die Art der zentrifugalen Wirkung kann wohl kaum die sein, wie Leriche und mit ihm auch teilweise Brüning es sich vorstellen, daß nämlich der Reflex zu einer Erweiterung der Capillaren führe.

Denn die Lerichesche Erklärung widerspricht den physiologischen Tatsachen: Nach alten Feststellungen von Bernard, Goltz, Sticker, Baylіß gehören die Vasoconstrictoren dem sympathischen System an, verlassen das Rückenmark durch die vorderen Wurzeln und ziehen über den Grenzstrang des Sympathicus, wahrscheinlich teils mit den Gefäßgeflechten, teils mit den spinalen Nerven zur Peripherie. Demgegenüber gehören die Vasodilatatoren dem cerebrospinalen System an, verlassen das Rückenmark durch die hinteren Wurzeln und laufen anscheinend mit den gemischten Spinalnerven zur Peripherie. Ist diese alte Lehre richtig, so würden sich in den Gefäßnerven (periarterielle Plexus) demnach nur für die Vasoconstrictoren Verbindungen mit dem Zentrum finden, im gemischten Nerven dagegen für Vasoconstrictoren und -dilatatoren (Literatur siehe bei L. R. Müller, Breslauer, S. 54/55). So wenigstens glaube ich, könnte man unsere bisherigen Kenntnisse auf diesem Gebiete, wenigstens im Sinne dieser Arbeitshypothese zusammenfassen. Dabei bleibt im einzelnen noch manches unsicher, insbesondere auf dem Gebiet der Vasodilatatoren, von denen besonders Brüning hervorhebt, daß ihre Existenz durchaus noch nicht bewiesen ist.

Wäre der Verlauf der Vasoconstrictoren und -dilatatoren so wie eben beschrieben, so wären bei peripheren Nervenlähmungen die zentralen Bahnen der Vasodilatatoren und eines Teils der Constrictoren gelähmt; zentrale Verbindungen könnten nur noch durch die im periarteriellen Geflecht verlaufenden Vasoconstrictorenbahnen auf die Gefäßinnervation wirken, von der autonomen peripheren Gefäßregulation abgesehen. Demnach wäre zu erwarten, daß durch die Nervenlähmung am ehesten eine Gefäßverengerung, keinesfalls aber eine Gefäßerweiterung hervorgerufen wird.

Dieser Annahme entsprechen auch die Ergebnisse der Breslauerschen, von Lehmann nachgeprüften Versuche, nach denen den Gefäßen des gelähmten Gebiets die aktive Vasodilatation fehlt, während sie die aktive Vasoconstriction behalten haben. Dem entspricht auch durchaus die allgemein anerkannte Tatsache der schlechten arteriellen Versorgung, mit oder ohne venöse Hyperämie, im gelähmten Gebiet. Diese Verschlechterung der arteriellen Blutversorgung wird ja besonders deutlich gemacht durch die Feststellungen von Melchior, daß im peripheren Gliedteil bei einer ganzen Anzahl von Nervenlähmungen, insbesondere solcher des Plexus brachialis, der Blutdruck herabgesetzt, der Puls schwächer, ja zuweilen kaum fühlbar ist.

Allerdings widerspricht die Annahme der Gefäßverengerung im gelähmten Gebiet den experimentellen Feststellungen von Lapinsky selbst und verschiedener in seiner Arbeit angeführter Verfasser, daß nach Ischiadicusdurchtrennung beim Frosch nach anfänglichen, verschieden großen Volumschwankungen an den Gefäßen eine dauernde Erweiterung, träge Zirkulation und teilweise erhöhter Blutdruck eintrete.

Auch die capillarmikroskopischen Untersuchungen Läwens an dem durch Ischiadicusvereisung gelähmten Bein würden eher auf eine Gefäßerweiterung nach Ischiadicuslähmung schließen lassen.

Trotzdem werden wir an der Tatsache der schlechteren arteriellen Blutversorgung gelähmter Glieder, teils mit, teils ohne venöse Stauung, nicht vorbeigehen können. Daran können natürlich die Inaktivität, der Wegfall der Muskelbewegungen, die Änderung des Muskeltonus usw. schuld sein; es besteht aber auch die Möglichkeit, daß der Wegfall der aktiven Vasodilatation bei erhaltenen Vasoconstrictoren eine wesentliche Rolle spielen würde, indem er eine dauernde Gefäßverengerung herbeiführen würde.

Würde diese Hypothese einer Arterienverengerung durch einen vasoconstrictorischen Gefäßtonus infolge Lähmung der Vasodilatatoren richtig sein, so wäre es verständlich, daß die künstliche Beseitigung der langen Vasoconstrictorenbahnen durch die Sympathektomie ein Nachlassen des Gefäßtonus und der Gefäßverengerung und damit hinwiederum eine bessere arterielle Versorgung zur Folge haben könnte.

In dieser Weise habe ich die Wirkung der periarteriellen Sympathektomie zu erklären versucht. Auch Seifert hat eine ähnliche Erklärung gegeben; er glaubt auch, daß durch die periarterielle Sympathektomie der überwiegende Vasoconstrictorentonus gebrochen werde, wodurch die Gefäße wieder ihre Automatie erhalten.

Allerdings wird sich, vor allem nach den Untersuchungen von Wiedhopf, auch diese Hypothese wohl nicht aufrecht erhalten lassen (s. unten).

Leriche und mit ihm Brüning suchen ihre Annahme des vom Neurom ausgehenden Reizes teils durch den Hinweis darauf, daß die Ausbildung der trophischen Störungen zeitlich mit der Ausbildung des Neuroms zusammenfalle, ferner daß sich ohne Neurom bzw. entsprechenden Narbenreiz keine trophischen Störungen ausbilden, und schließlich im Hinblick auf eigenartige klinische Erfahrungen zu beweisen.

So sah Brüning gleichzeitig zwei viele Monate zurückliegende Ischiadicusschußlähmungen, die deutliche trophische Hautstörungen (venöse Hyperämie, Atrophie) und große, bis auf den Knochen reichende Geschwüre am Fuß hatten, die jeder Behandlung trotzten, aber nach Nervennarbenresektion und Naht innerhalb 4 Wochen heilten bei gleichzeitigem sofortigem Rückgang der trophischen Störungen. Die Heilung wurde während 6 Monaten beobachtet.

Auch die Beobachtung Kirners beweist, daß der Neuromentfernung für die Heilung trophischer Schäden unter Umständen doch eine Bedeutung zugesprochen werden muß: 13. 10. 1918 Medianus und Arteria-brachialis-Abschuß. Im Lauf der Zeit wiederholte Fingergeschwüre mit wiederholten Amputationen und Exartikulationen von Fingergliedern, letzte Operation Anfang Januar 1921. Von der Nahtlinie aus neues Geschwür. 3. 2. 1921 Exstirpation des Medianusneuroms; nach 22 Tagen Geschwür geheilt. Dauererfolg unbekannt.

Ähnliche Fälle wurden berichtet von Hirsch 1906 (Medianusschnittverletzung über dem Handgelenk, im Lauf von 2 Jahren schwere trophische Störungen an Haut, Nägeln, Muskeln und Knochen des 2. und 3. Fingers, auf Neuromresektion weitgehende Besserung) und 1916 von Riedel (Medianus-Ulnarisschuß, schwere trophische Störungen an der Hand, die nach Neurotomie und Nervenpfropfung schwanden).

Lehmann spricht sich gegen den Einfluß der Neuromentfernung auf die Geschwürheilung aus und weist auf das spontane, oft unerklärbare Heilen trophischer Geschwüre, auf das Recidivieren oder Neuentstehen trophischer Geschwüre nach Nervenresektionen hin.

Auch wenn man den Lehmannschen Standpunkt im ganzen billigt, wird man, auf Grund von Beobachtungen wie den ebengenannten, doch annehmen müssen, daß die Entfernung des Neuroms kausal gewirkt hat. Jedoch sind die trophischen Störungen und die Geschwürbildung sicher nicht streng an die Nervennarben- bzw. Neurombildung oder ihnen gleichwertige Nervenveränderungen gebunden, wie Leriche und Brüning meinen. Leriche und Brüning erklären sogar, daß die Bildung neuer Geschwüre nach einer Nervennaht beweise, daß sich ein neues Neurom gebildet habe und eine Wiederherstellung nicht eintreten werde.

Gegen diese Auffassung von Leriche und Brüning spricht zunächst die Verschiedenheit des anatomischen Baues des Neuroms und der Nervennarben überhaupt. Ferner spricht dagegen die Beobachtung Läwens, der etwa 6 Monate nach einer Ischiadicusvereisung ein Malum perforans sah, obwohl nach den Untersuchungen Trendelenburgs gerade bei Nervenvereisung alle Reizvorgänge im Sinne einer Narbenbildung im Nerven ausbleiben sollen.

Ferner sprechen dagegen drei eigene Beobachtungen:

1. Ischiadicusschuß Juni 1915; seit Juli 1917 Malum perforans über Kleinzehenballen. 30. 4. 1918: Gelenkresektion. Geschwür rasch geheilt, 15. 5. 1918: Nervennaht,

dabei haselnußgroßes Neurom entfernt. Ulcus geheilt geblieben, aber nach etwa 1/2 Jahr neues Malum perforans über dem Ballen der 4. Zehe, das unter spontaner Abstoßung eines Kopfsequesters vom Metatarsus 4 im Laufe eines Jahres von selbst heilte. Seit April 1921 kein Ulcus mehr, unter zunehmender Besserung des Gefühls und der Bewegung; ganz sichere Wiederkehr der Nervenleitung.

Bei der Wiederkehr der Nervenleitung ist es ausgeschlossen, daß nach der Naht sich zunächst ein neues Neurom oder eine störende Nervennarbe gebildet hat; denn eine Selbstheilung von Neuromen bzw. ein Auswachsen des Nerven nach Bildung eines Neuroms kennen wir nicht. Auch die Selbstheilung des neuen Ulcus spricht unbedingt gegen die Neurombedeutung; denn nach der Auffassung von Leriche und Brüning würde ja das Neurom das Geschwür veranlassen, aber auch seine Heilung verhindern.

2. Ischiadicusschuß Juli 1918. August 1918 Nervennaht. Mit der Zeit Fersenulcus, bis handtellergroß, das unter Besserung der Nervenleitung heilte. Dieselben Gründe wie bei 1. sprechen hier gegen die Neurombedeutung.

3. Tibialisdurchtrennung am Unterschenkel durch Mähmaschine August 1919. Fersenulcus. August 1920 Neuromentfernung und Nervennaht. Ulcus trotzdem nicht geheilt. Nach der Auffassung von Leriche und Brüning hätte die Neuromresektion doch einen außerordentlich heilenden Einfluß auf das Ulcus ausüben müssen.

Diese Tatsachen beweisen, daß die Lerichesche Ansicht, daß nach Nervennähten trophische Störungen nur dann wieder auftreten, wenn sich ein neues Neurom oder eine neue Nervennarbe bildet, unrichtig oder mindestens zu weitgehend ist.

Für die Bedeutung des Neuroms wird von Leriche und Brüning auch angeführt, daß die Ausbildung der trophischen Störungen zeitlich mit der Neurombildung zusammenfalle. Aber in dieselbe Zeit fällt auch der Eintritt der Entartungsreaktion im Muskel, die mit der absteigenden Degeneration im Nerven zusammenhängt. Man könnte sehr wohl die Ansicht vertreten, daß um dieselbe Zeit auch die Gefäßnerven im spinalen Nerven degeneriert seien und so die Gefäßnervenversorgung und damit -reaktion eine andere werde. Man braucht dabei gar nicht an eine Atrophie der glatten Muskulatur nach Trennung von ihrem nervösen Zentrum zu denken; für das Vorkommen einer solchen Atrophie fehlt ja nach Müller-Glaser (S. 100) jeder Beweis. Daß die Gefäßreaktion um diese Zeit aber eine andere wird, beweisen die Breslauerschen Versuche völlig sicher.

Nach dem bisher Gesagten kommen trophische Störungen nach Nervenlähmungen auch ohne Neurom vor. Dies ist auch bei Annahme unserer Hypothese über die gefäßverengernde Einwirkung einer Nervenlähmung auf die Arterien wohl erklärlich; man braucht danach gar keinen besonderen Reiz mehr zum Eintritt dieser Wirkung; sie wäre vielmehr durch den einseitigen Vasoconstrictorentonus ohne weiteres bedingt. Wollte man eine weitere Schädigung auch noch durch das Neurom annehmen, so müßte man die weitere, unbewiesene, aber nicht unmögliche Hypothese aufstellen, daß vom Neurom und entsprechenden Veränderungen ein auf den Sympathicus übergehender Reiz ausgehe, der die Vasoconstriction noch verstärke. Durch die Neuromentfernung könnte diese weitere Schädigung wohl ausgeschaltet, aber der Vasoconstrictorentonus an sich nicht beseitigt werden.

In derselben Richtung könnte vielleicht auch die Wirkung der von Chipault und Jaboulay 1895 vorgeschlagenen Nervendehnung liegen, wenn sie einmal einen Erfolg haben sollte, der ihr bis jetzt im allgemeinen versagt blieb.

Nach diesen Ansichten würden die trophischen Störungen bei den Nervenlähmungen neben dem Wegfall der motorischen und sensiblen Versorgung, der funktionellen und reflektorischen Einflüsse und der Einwirkung der Inaktivität ganz oder teilweise dadurch erklärt werden können, daß eine einseitige Wirkung des Sympathicus auf die Vasoconstrictoren und so eine tonische Gefäßverengerung besteht. Daß die Sympathicusentfernung den Tonus aufheben oder mildern und dadurch die Blutversorgung des Gliedes bessern würde, wäre bei dieser Auffassung nicht zu bezweifeln.

Die trophischen Störungen bei den organischen Nervenerkrankungen würden dann, von der nicht zu unterschätzenden Bedeutung des Gefühlsverlustes, der Inaktivität usw. abgesehen, auf dieselbe Ursache zurückgeführt werden können wie bei den angiospastischen Neurosen (Raynaudsche Krankheit, Akroparästhesie u. ä.), d. h. ein Überwiegen der sympathischen, vasoconstrictorischen Innervation der Gefäße, bei den Lähmungen usw. durch Wegfall der Antagonisten, der Vasodilatatoren des spinalen Nerven, bei den Angiospasmen durch einen Reiz- und Krampfzustand im sympathischen Gebiet.

Der Erfolg der Sympathektomie bei einer Nervenlähmung würde also in gleicher Weise erreicht werden, wie Forster und Brüning und andere die Heilung einer Akroparästhesie, eines Raynaud usw. durch periarterielle Sympathektomie der Brachialis erzielten, wodurch der Gefäßkrampf beseitigt wurde, indem die langen vasoconstrictorischen Bahnen unterbrochen wurden.

Jedoch steht auch diese Erklärung unbewiesen in der Luft. Insbesondere fehlt uns jede Kenntnis, wieweit die sympathischen Bahnen, die peripherwärts zur Iliaca und Subclavia ziehen, die Arterie begleiten.

Lissitzin ist der Ansicht, daß der reflektorische Nervenbogen wegen kollateraler sympathischer Bahnen trotz der Sympathektomie erhalten bleibe. — Oppel glaubt, daß die meisten sympathischen Bahnen im Ischiadicus laufen, dessen Durchschneidung er als wirksamstes Mittel empfiehlt. — Auch Callander glaubt, daß die sympathischen Nerven mit den spinalen Nerven verlaufen und von diesen in verschiedener Höhe zu den Gefäßen ziehen.

Anatomisch ist über die **nervöse Versorgung der Armarterien** durch Untersuchungen von Kramer und Todd (1914) folgendes bekannt: Subclavia und proximaler Teil der Axillaris werden direkt aus dem Grenzstrang des Sympathicus zwischen mittlerem und unterem Cervikalganglion oder aus diesen Ganglien versorgt. Der folgende Teil der Armarterie wird versorgt vom N. musculocutaneus, die Radialis vom oberflächlichen Ast des N. radialis, die Ulnaris vom N. ulnaris.

Kramer und Todd heben ausdrücklich hervor, daß die mehr peripheren Arterien von sympathischen Fasern versorgt werden, welche mit den langen Nervenstämmen und nicht mit den Gefäßen ziehen und in Zwischenräumen von den Nerven zu den Gefäßen herantreten. Die Nervenversorgung

der Gefäße entspricht also der der Haut und der Muskulatur. Was als Beweis für den ununterbrochenen Verlauf der die Blutgefäße versorgenden Nerven angeführt werde, nämlich die trophischen Störungen bei der Halsrippe sei kein Beweis; diese trophischen Störungen brauchen nicht erklärt zu werden durch Druck auf das sympathische Arteriennetz, sondern können ebensogut bedingt sein durch Druck auf die sympathischen Fasern in den langen Nerven.

Die Nervenversorgung der Femoralarterie wurde von Potts untersucht. Er fand, daß die Femoralis unterhalb des Abgangs der Profunda versorgt wird von direkten oder von Muskelästen des N. femoralis, der untere Teil auch vielleicht vom N. saphenus. Die A. poplitea wird versorgt vom N. tibialis, die Tibialis postica direkt vom N. tibialis und vom Muskelast des Flexor hallucis longus, die Tibialis antica vom Peroneus profundus.

Auch die experimentellen Untersuchungen von Wiedhopf, die dazu dienten, mit Hilfe der Plethysmographie, die durch Volumschwankungen des betreffenden Gliedes schon feine Gefäßreaktionen anzeigt, den Verlauf der peripheren Gefäßnerven festzustellen, ob diese nämlich in den spinalen Nerven oder entlang den großen Gefäßen zur Peripherie ziehen, sprechen für die Spinalnervenleitung.

Beim Hunde wurde die Hinterpfote plethysmographiert. Schmerzreiz auf Bauchhaut oder Schnauze bewirkte bei gleichbleibendem Blutdruck durch Kontraktion der peripheren Gefäße Abnahme des Volums. Wurde die periarterielle Sympathektomie an der Femoralis ausgeführt, so änderte sich weder das Volumen des Gliedes, noch die Reaktionsfähigkeit der Gefäße. Daraufolgende Vereisung des Nervus ischiadicus bedingte Volumzunahme und Größerwerden der Volumpulse, Aufhören oder fast völliges Verschwinden der Reaktion auf Schmerz. Die Reaktion blieb regelmäßig aus, wenn nach der Vereisung noch der Nervus femoralis durchtrennt wurde. Nach der Vereisung trat regelmäßig eine Hyperämie der Hinterpfote ein. Die gleichen Resultate wurden erhalten bei umgekehrter Reihenfolge der Versuche.

Beim Menschen wurde die Hand plethysmographiert. Die Nervenunterbrechung wurde durch endoneurale Einspritzung von 3—4%igem Novocain ohne Adrenalin ausgeführt. Es ergab die Unterbrechung des Nervus radialis 2 Querfinger oberhalb des Handgelenks nur geringe Volumzunahme. Bei Unterbrechung des Nervus ulnaris oder medianus in Ellbogenhöhe nahm das Handvolumen deutlich zu, die Volumpulse wurden größer, die Reaktion auf Schmerz, Schreck, Kälte (Volumabnahme) ließ erheblich nach. Bei gleichzeitiger Ausschaltung aller drei Nerven nahm das Volum stark zu, jede Reaktion auf die beschriebenen Reize hörte auf. In dem Anästhesiebereich wurde Temperaturzunahme der Haut um 3—5° festgestellt.

Wiedhopf schließt aus seinen Versuchen: Die peripheren Gefäßnerven der Extremitäten verlaufen in den gemischten Nerven zur Peripherie, sie treten segmental an die Gefäße und verlaufen nicht kontinuierlich mit diesen zur Peripherie. Die Erfolge der periarteriellen Sympathektomie können also nicht auf der Durchtrennung und Resektion der längs der Gefäße zur Peripherie ziehenden Nerven beruhen. Die Ergebnisse der angestellten Untersuchungen stimmen mit den bisherigen Lehren der Anatomie und Physiologie überein.

Ich entnehme der Arbeit von Wiedhopf dieselben Schlüsse wie er, aber nur insoweit, als bei seiner Versuchsanordnung lange, den Gefäßen entlang laufende Nervenbahnen nicht nachgewiesen werden konnten. Daß derartige

Bahnen nicht doch existieren, beweisen die Wiedhopfschen Versuche nicht. Er selbst läßt ja auch noch die Möglichkeit offen, daß afferente (Wiedhopf schreibt efferente) receptorische Fasern des Sympathicus entlang den großen Gefäßen zu den Grenzstrangganglien verlaufen; derartige Nervenbahnen könnten seine Versuche nicht ausschließen. Aber sie können, meiner Ansicht nach, auch zentrifugale lange Gefäßnervenbahnen nicht unbedingt ausschließen.

Wiedhopf führt noch neben den alten Versuchen von Claude Bernard, Brown - Sequard, Schiff und Goltz als Zeugen für das Fehlen langer Gefäßnervenbahnen besonders Lapinsky und Eugling an: Lapinsky hatte 1905/06 gefunden, daß die Gefäßinnervation der Hundepfote größtenteils aus dem Ischiadicus, zu einem kleinen Teil aus dem Femoralis stamme, während vom Obturatorius und vom Plexus hypogastricus keine Fasern zu den Gefäßen der Pfote gelangen.

Eugling hat im physiologischen Institut Marburg durch vitale Färbung nachgewiesen, daß 60 Tage nach Durchtrennung des N. ischiadicus des Frosches im peripheren Gliedteil nur noch kleine Bruchstücke von Nervenfasern nachweisbar seien, die Eugling mit dem N. femoralis oder höheren Nervengeflechten der Arterie in Zusammenhang bringt.

Demgegenüber vertritt Jegorow die Ansicht, daß die Gefäßnerven des Froschhinterbeines vom Plexus abdominalis her mit den Gefäßen ziehen, den N. ischiadicus nicht berühren.

An sich ist ja auch noch kein Grund beigebracht worden, weshalb die Gefäßinnervation an den Gliedern so ganz anders sein soll als am Hals, Kopf und Bauch.

Wiedhopf meint, daß der bekannte Fall von Läwen, bei dem nach Ischiadicusvereisung mit den heftigen Schmerzen auch die schlechte Blutversorgung und Cyanose verschwanden und die Kälte einer Wärme Platz machte, den Leriche - Brüningschen Anschauungen widerspreche. Dies ist nicht unbedingt richtig. Nimmt man an, daß bei dem Läwenschen Kranken von der Peripherie ein Reiz ausging, so mußte die Nervenvereisung den Reflexbogen zwar an anderer Stelle, aber ebenso unterbrechen und demnach zu denselben Folgen führen, wie die periarterielle Sympathektomie. So empfiehlt ja auch Leriche zur Behandlung trophischer Störungen in erster Linie die Exstirpation des Neuroms oder die Neurotomie oberhalb mit sofortiger Naht.

Alles in allem halte ich die Frage des Verlaufs der Gefäßnervenbahnen noch nicht für sicher gelöst.

Allerdings sprechen auch verschiedene meiner operativen Beobachtungen an Beingeschwürkranken gegen die Annahme, daß die Beeinflussung der angenommenen langen Nervenbahnen, die die Gefäße begleiten, die Wirkung der Sympathektomie ausschließlich oder zum größten Teil herbeiführen.

1. 52jähriges Fräulein. Beingeschwür links, seit 20 Jahren, 14 : 7 cm groß. 19. 12. 1922: Ligatur der Vena saphena (kaum verändert), gleichzeitig Sympathektomie an der Femoralis auf 1 cm Länge. Danach zunächst bessere Heilung, aber nur 2 Wochen lang. Deshalb 10. 1. 1923: zweite Sympathektomie: Femoralis unterhalb des Abgangs der Profunda freigelegt, nicht bleistiftdick, in sulziges Bindegewebe fest eingebettet. Nach Freimachung von diesem Gewebe kontrahiert sich die Arterie ungleichmäßig, mit einzelnen Einschnürungen. Nach Entfernung der Adventitia scheint die Arterie freier zu pulsieren;

allmählich erweitert sie sich. In der ersten Woche auffallend rasche Heilung, die allmählich nachließ, nach 3 Wochen für 14 Tage zum Stillstand kam, dann unter feuchten Verbänden wieder besser wurde, so daß das Ulcus nach 6 Wochen nur noch daumengroß, ganz flach, nach 8 Wochen fast geheilt war. Dann Stillstand. Die dritte Sympathektomie nach $^1/_4$ Jahr brachte keine wesentliche Änderung, doch heilte das Geschwür in einigen Monaten langsam zu.

2. 49jährige Frau. Seit 10 Jahren traumatisches, etwa 15 : 10 cm großes Unterschenkelgeschwür links. 15. 3. 1923: hohe Ligatur der Vena saphena, zugleich Sympathektomie an der Femoralis: die Arterie pulsiert erst, nachdem sie über 10 cm freigelegt ist und sich in der Gefäßscheide frei bewegen kann. Arterie normal dick, wenig verwachsen. Nach Adventitiaentfernung wird sie zunächst eng, erweitert sich dann perlschnurartig, wird auf Berührung mit der Pinzette auch an den engen Stellen weiter. Nach der Operation reinigt sich das Ulcus sehr rasch, eine ausgedehnte Periostnekrose stößt sich schnell ab, überall frische Granulationen, rasche Überhäutung, die nach 4 Wochen (das Ulcus ist inzwischen viel kleiner geworden) nur noch langsam fortschreitet. Um diese Zeit führt Hauttransplantation zum Anheilen wenigstens einiger kleiner Hautinseln, Hautpfropfung hat sehr guten Erfolg. Durch eine zweite Sympathektomie wird die Besserung weiter unterstützt.

3. 28jähriger Mann, arteriovenöses Aneurysma der Poplitea nach Schußverletzung 1918; Juni 1923: Exstirpation des Aneurysma mit querer Arteriennaht, primäre Heilung. Am Unterschenkel fanden sich seit Jahren einige Geschwüre, die nach der Verletzung allmählich entstanden, nie geheilt waren. Die Geschwüre schlossen sich nach der Aneurysmaoperation zum Teil, zwei verkleinerten sich nur, heilten aber nicht. Deshalb am 11. 11. 1923: Sympathektomie an der sehr starken Femoralis. Daraufhin sofortige Reinigung und Verkleinerung der Geschwüre in derselben Weise, wie es bei Sympathektomien der Fall ist, bei denen unterhalb die Arterie nicht durchtrennt ist. Die Geschwüre heilten in etwa 3 Wochen völlig zu.

Die Wirkung der zweiten Sympathektomien, die tiefer am Gefäß vorgenommen wurden, kann unmöglich durch die Unterbrechung eines vom Zentrum herkommenden Reflexes bedingt sein, da die zentrale Leitung durch die erste Sympathektomie ja schon unterbrochen war. Und beim dritten Fall konnte die Sympathektomie an der Femoralis unmöglich durch Vermittlung von Gefäßnervenbahnen auf die Geschwürheilung am Unterschenkel einwirken, da alle diese Nervenbahnen durch die Aneurysmaoperation sicher unterbrochen worden waren.

Eine eigenartige Beobachtung von Horn spricht auch gegen die Annahme der reflektorischen bzw. reflexbeseitigenden Wirkung der Sympathektomie:

Bei einer Kranken mit Sklerodermie ging die trophische Störung nach der periarteriellen Sympathektomie an der Brachialis, unterhalb der Axilla, am deutlichsten und schnellsten am Oberarm zurück. Als Erklärung glaubt Horn annehmen zu dürfen, daß die sympathischen Bahnen am Oberarm völlig exstirpiert waren, während am Unterarm die Bahnen noch erhalten geblieben seien, durch Anastomosen zwischen Arteria brachialis und Unterarmgefäßen. Deshalb müsse man, meint Horn, die Sympathektomie um so zentraler machen, je distaler die krankhafte Veränderung sitze.

Diese Erklärung Horns ist mir nicht ganz verständlich geworden und sicher auch nicht richtig, schon deshalb nicht, weil die Sympathektomie anscheinend unterhalb des Abgangs der Arteria profunda humeri gemacht worden war und so sicher noch viele sympathische Gefäßbahnen für den Oberarm vorhanden, die (angenommenen) langen sympathischen Bahnen für den Unterarm dagegen sicher durchtrennt waren. Die Erklärung der Hornschen Beobachtung ist allerdings schwierig (s. unten).

Aber jedenfalls besteht die von Horn beobachtete Tatsache zu Recht und spricht ebenso wie meine Beobachtungen gegen die Leriche - Brüningsche Erklärung, daß die Wirkung der Sympathektomie durch die Unterbrechung eines Reflexes bedingt sei.

Auf Grund derartiger Beobachtungen möchte man fast zu der Annahme kommen, besonders auch mit Rücksicht auf die S. 631 angeführten Fälle mit besonders starker entzündlicher Bindegewebsbildung in der Gefäßscheide, daß die Lösung der Arterie aus dem umklammernden Gewebe und aus der Adventitia schon rein mechanisch eine Besserung der arteriellen Versorgung der Peripherie herbeiführen könne. Wenn diese Annahme richtig ist, so würde auch die Tatsache am leichtesten erklärt werden können, daß, wie allgemein angenommen wird, für den Erfolg einer Sympathektomie eine Resektion auf 8—10 cm Länge wirksamer und sicherer ist als eine kurze Resektion, ohne daß bisher der sichere Grund dafür bekannt ist (s. S. 632).

Um eine rein mechanische Wirkung kann es sich allerdings auch wieder nicht handeln, da die bessere Wirkung der ausgedehnten Sympathektomie auch für Arterien mit normaler Scheide und unverwachsener Adventitia zutrifft.

Man könnte allerdings auch an eine nur örtliche Wirkung der Sympathektomie in dem Sinn denken, daß auf die Strecke der Operation die Kontraktionsfähigkeit der Arterie herabgesetzt, dadurch der Widerstand im Arterienrohr vermindert und so die periphere Blutversorgung verbessert würde.

Auf diesen Wegen kämen wir auch, glaube ich, am ehesten zu einem Verständnis der Hornschen Beobachtung: sei es durch die mechanische Wirkung der Entfernung der chronisch entzündlichen Gewebsbildung in der Gefäßscheide, sei es durch örtlich umschriebene Herabsetzung der Kontraktionsfähigkeit und dadurch Erweiterung der Arterie würde die Oberarmarterie auf eine umschriebene Strecke erweitert. Dadurch würde die Blutversorgung des ganzen Armes gebessert. Am meisten würde jedoch die Blutversorgung im Bereiche der Oberarmgefäßerweiterung selbst und ihrer nächsten Nachbarschaft gebessert, zugleich mit ihr auch die trophischen Störungen, während die weiter entfernten Teile weniger Nutzen von der umschriebenen Gefäßerweiterung hätten.

Auch Lissitzin macht darauf aufmerksam, daß bei perivasalen Verletzungen der Glieder, insbesondere des Arms, durch die spätere Narbenbildung eine Kompression und Stenose der Hauptarterie mit der Folge des ischämischen Symptomenkomplexes hervorgerufen werden könne, die zuweilen fortschreite und auch die Kollateralbahnen komprimiere; auch Vasa vasorum und sympathische Nerven können in den Prozeß einbezogen werden und das Bild noch mehr komplizieren. In solchen Fällen sei die Arteriolyse angezeigt, durch die in frischen Fällen die ischämischen Erscheinungen und auch die reflektorischen Symptome von seiten des Sympathicus schwinden.

Bei einem Kranken mit einer verzögerten Konsolidation des Oberschenkels, bei dem ich zur Besserung der Blutversorgung die periarterielle Sympathektomie etwas oberhalb der Bruchstelle ausführte, machte ich eine ähnliche Beobachtung: Die Weichteilnarbenbildung um die Arterie

war derartig stark, daß es mir die größten Schwierigkeiten machte, die Arterie zu finden und auszulösen. Man hatte unwillkürlich den Eindruck, daß diese Arteriolyse allein schon zu einer Besserung des Kreislaufs, die auch meßbar sich einstellte, führen mußte.

Andere eigene Beobachtungen sprechen wieder mehr im Sinne einer reflektorischen Wirkung:

Bei 18 Sympathektomien, die größtenteils in örtlicher Betäubung ausgeführt wurden, bestimmten wir fortlaufend den Blutdruck in der Brachialis während der Operation. Er sank 11mal um 10—20 mm Hg, immer dann, wenn das periarterielle Geflecht in Angriff genommen wurde. Es muß sich dabei am ehesten um einen reflektorischen Vorgang handeln, da die Blutdrucksenkung regelmäßig und sofort eintrat, sobald man das periarterielle Geflecht in Angriff nahm. (Eine völlige Unterbrechung der Gefäßnervenleitung war durch die oberflächliche Novocain-Suprarenineinspritzung nicht eingetreten, wie aus der Schmerzempfindlichkeit der Gefäße bei der Adventitiaentfernung hervorging.) Der Beweis, daß ein Reflex mit im Spiele sein muß, ergibt sich auch daraus, daß die Blutdrucksenkung ausblieb bei 4 Sympathektomien, bei denen der Reflexbogen unterbrochen war, einmal weil in Lumbalanästhesie operiert wurde, 3mal weil schon vorher höher oben an derselben Arterie eine Sympathektomie gemacht worden war. — Nur zweimal blieb der Blutdruck beim Angehen der Adventitia unverändert, darunter einmal bei einem 75jährigen Arteriosklerotiker; einmal stieg er um 25 mm Hg (systolisch 135 auf 160). — Die Blutdrucksenkung hielt nicht lange an; nach wenigen Stunden war der Blutdruck meist zur Norm zurückgekehrt. — Eine Erklärung dieser Beobachtung ist mir bisher nicht möglich gewesen.

Auch die Beobachtungen von Brüning, daß Operationen am Halssympathicus im Prinzip dieselbe, nur aber eine stärkere Wirkung haben als die periarterielle Sympathektomie, sprechen durchaus für eine spezifische Sympathicuswirkung der Operation.

Fassen wir unsere Ausführungen zusammen, so müssen wir zu dem Schluß kommen, daß wir über die innere Ursache der Wirkung der periarteriellen Sympathektomie nichts Bestimmtes wissen. Wahrscheinlich kommt eine Kombination von Wirkungen, eine mechanische und eine reflektorische, in Frage.

Jedenfalls muß aber zunächst bestimmt angenommen werden, daß die Sympathektomie eine besondere und spezifische Wirkung ausübt. Die Ansicht von Lehman, daß die Erhöhung der Hautwärme eine einfache Folge der Gliedoperation sei, wurde ja an der Hand der Brüningschen Beobachtungen schon oben als unrichtig erwiesen. Gegen die Lehmansche Annahme von der Bedeutung einfacher Operationen am selben Glied sprechen auch Beobachtungen bei Ulcus cruris, wenn die Geschwüre nach Varicenoperationen nicht, nach Sympathektomie aber rasch heilen.

Auch Feststellungen von Rieder, daß einfache Freilegungen der Arterie dieselben Folgen haben wie die periarterielle Sympathektomie, können kaum allgemein gültig sein. Etwas kann ja, nach unseren Ausführungen über die mechanische Wirkung der Operation, an der Riederschen Feststellung richtiger

sein. Wie sollen dann aber die Wirkungen der Halssympathicusentfernung auf die Armperipherie erklärt werden?

Zu erklären wäre noch, wie es kommt, daß wir im allgemeinen, wie schon wiederholt ausgeführt, einige Tage nach der Operation ein Optimum der Hyperämie haben, und daß dann die Hyperämie im Laufe von einigen Wochen oder wenigen Monaten wieder abklingt.

Da wir schon über die Ursache der Hyperämie nicht sicheren Bescheid wissen, wird eine klare Beantwortung dieser Frage noch weniger zu erwarten sein.

Dazu kommt, daß wir über die Degeneration und Regeneration der sympathischen Gefäßnerven noch fast nichts wissen. Nach den Tierversuchen von Wojciechowski kommt allerdings eine Regeneration dieser Nerven als Ursache der Wiederherstellung der alten Gefäßtätigkeit sicher nicht in Frage.

Sieht man als Ursache der Hyperämie einen Reflex bzw. eine Reflexausschaltung an, so könnte die Wiederherstellung der früheren Gefäßtätigkeit erklärt werden, erstens dadurch, daß im Laufe der Zeit eine völlige periphere Gefäßautomatie sich herausgebildet hätte, oder zweitens dadurch, daß die angenommenen Reflexe, sei es auf dem Wege über die spinalen Nerven, sei es über kollaterale Gefäße, Kollateralbahnen benützen.

Sieht man die Hyperämie als eine Folge der mechanischen Freilegung der Arterie an, so wäre es wohl verständlich, daß nach einigen Wochen die allmählich sich bildende Narbe die Arterie wieder fest umschließt, wodurch mit der Zeit der hyperämisierende Erfolg der Operation wieder beseitigt würde.

Aber, alles in allem, wir wissen auch über diesen Punkt nichts Bestimmtes.

Bei der Unsicherheit unserer Kenntnisse kann man bequem weitere Hypothesen aufstellen, ohne damit viel Brauchbares zu schaffen.

So hat Brüning die Hypothese aufgestellt, daß abnorme Steigerung des Sympathicustonus Gewebsdegeneration, ja Nekrose (Ulcera) herbeiführe; Herabsetzung des Tonus dagegen (vgl. die Tierexperimente mit den Ohrwunden) bringe Regeneration, Aufhebung des Tonus Hypertrophie. Als Beweis der letzteren Annahme wird vorgebracht eine Neurofibromatose des Mesenteriums eines Pferdes mit starker Hypertrophie der Darmwand; ähnliche Hypertrophien sollen auch an der Appendix und bei Neurofibromatose der Weichteile in der Muskulatur vorkommen.

Es mag an dieser Brüningschen Auffassung manches richtig sein; aber ich glaube, daß man so scharf die Verhältnisse nicht zusammenfassen kann.

Seifert wirft die Frage auf, ob die Unterbrechung der Vasoconstrictoren durch die periarterielle Sympathektomie und das dadurch bedingte Überwiegen der Vasodilatatoren auch trophische Störungen, wie Geschwüre, späterhin Gelenksteifigkeit, Schrumpfung der elastischen und kontraktilen Weichteile, zur Folge haben könnte. Er glaubt dies an der Hand

zweier Beobachtungen (eine Femoralisverletzung in der Oberschenkelmitte mit folgender Naht, ohne Thrombose, eine Popliteaunterbindung wegen arteriovenösen Aneurysma) bejahen zu können; denn bei beiden bildeten sich rasch schwere „trophische" Geschwüre an Druckstellen; zudem war bei der Popliteaunterbindung am operierten Bein die Senfölreaktion stärker, die Moszkowiczsche Probe trat schneller auf als am gesunden Bein. Seifert hatte daher bei diesen Kranken als Gegenmittel die Durchtrennung des Ischiadicus in Erwägung gezogen, wohl um auch die Dilatatoren zu lähmen.

Eine derartige Auffassung der Geschwürsentstehung ist sicher unrichtig, wie aus dem von mir beobachteten Fall einwandfrei hervorgeht, bei dem die Beingeschwüre, die nach der Aneurysmaexstirpation und Arteriennaht sich wohl verkleinerten, aber nicht ganz heilten, nach einer neuen Sympathektomie an der Femoralis heilten, nicht wie man es nach der Seifertschen Hypothese hätte erwarten müssen, größer wurden. Ich würde daher bei einem solchen Kranken eine Ischiadicusdurchschneidung für ganz verfehlt und nicht erlaubt halten, höchstens wenn Veränderungen vorliegen würden, wie bei dem Kranken Läwens.

VII. Periarterielle Sympathektomie und Tierversuch.

Bei der Unsicherheit unserer Kenntnisse wäre eine Lösung der verschiedenen ungeklärten Fragen durch den Tierversuch dringend erwünscht. Klug verlangt diese Klärung sogar ausdrücklich vor ausgedehnterer klinischer Anwendung der Operation. Die Durchführung dieser Absichten erscheint aber gewisse Schwierigkeiten zu machen.

Nach Leriche läßt sich die Wirkung der periarteriellen Sympathektomie am Versuchstier nicht studieren, weil der Gefäßsympathicus bei den kleinen Tieren zu schwach entwickelt ist. Leriche beobachtete nur bei einer Hundecarotis die typische Reaktion der Gefäßkontraktion mit der Folge eines cerebral bedingten Krampfanfalles, weil die typische Gefäßkontraktion bei Berührung der Arterie bei Tieren nur ausnahmsweise eintritt.

Leriche spricht sich daher bestimmt gegen die Beweiskraft von Tierversuchen bei der periarteriellen Sympathektomie aus.

Es ist tatsächlich auch außer dem Wenigen, bisher Angeführten nichts Wichtiges auf diese Weise bekannt geworden. Immerhin glaube ich, daß der Tierversuch zur Lösung der strittigen Fragen noch viel weitgehender als bisher herangezogen werden muß.

VIII. Klinische Anwendung der periarteriellen Sympathektomie.

A. Allgemeines. Statistik.

Trotz der Unsicherheit der wissenschaftlichen Grundlage und unserer ungenügenden Kenntnisse über die Art der Wirksamkeit der Sympathektomie ist die Operation schon in mehreren 100 Fällen beim Menschen ausgeführt worden; einige Chirurgen haben sie sogar recht oft ausgeführt.

Leriche hatte bis 1921 schon 58 periphere Sympathektomien gemacht, davon

11 wegen Kausalgie oder verwandter Erscheinungen,
2 wegen schmerzhafter Stümpfe,
19 wegen posttraumatischer Contracturen,
1 wegen trophischen Ödems,
4 wegen ischämischer Störungen,
1 wegen Erythromelalgie,
1 wegen trophischen Stumpfgeschwürs nach Erfrierung,
10 wegen trophischer Geschwüre nach Nervenverletzung,
1 wegen Fersengeschwürs nach Rückenmarksverletzung,
1 wegen varicösen Ekzems,
1 wegen trophischer Störungen nach Verbrennungen,
1 wegen spastischer Paralyse,
1 wegen intermittierenden Hinkens.

Dazu kommen noch 6 periarterielle Sympathektomien an der Carotis wegen Basedow, Epilepsie und Hirnstörungen.

Leriche ist der Ansicht, daß die Erkrankungen, die durch Sympathicusstörungen bedingt sind, immer seltener werden, je mehr man sich vom Krieg entferne, woran teils psychische, teils andere Ursachen schuld sein mögen.

Dies scheint richtig zu sein, Nervenschußschmerz und ähnliche Störungen sieht man kaum mehr.

Jedoch bietet die Hyperämie, die als Folge der Operation entsteht, mindestens entstehen kann, auch die Möglichkeit, die Operation auf andere Gebiete auszudehnen, die nicht direkt mit dem Sympathicus zusammenhängen. Dadurch ist das Indikationsgebiet der periarteriellen Sympathektomie erheblich erweitert worden.

So hat Kümmell bis September 1923 44, bis Januar 1924 59 periarterielle Sympathektomien ausgeführt. Ich selbst verfüge über rund 40 Sympathektomien bei verschiedenen Erkrankungen; Jenckel hatte bis Januar 1924 23, Kreuter 21 Sympathektomien ausgeführt. Klug berichtet über 16 Operationen der Heidelberger Klinik, Mühsam über 15, die er und Unger ausgeführt haben, Elving über 12 Operationen. Schamoff hatte September 1922 schon 44 Sympathektomien ausgeführt.

B. Spezielle Anwendungsgebiete der periarteriellen Sympathektomie.

a) Trophische Störungen.

Ihre Entstehung ist bisher nicht restlos geklärt (s. S. 643). Man trifft sie in erster Linie nach Verletzungen oder Erkrankungen der gemischten peripheren Nerven, insbesondere seiner sensiblen Bahnen, oder bei Erkrankungen der sensiblen Bahnen des Rückenmarks oder der hinteren Rückenmarkswurzeln.

Zu den trophischen Störungen rechnet man Sensibilitätsstörungen (Schmerzen, Brennen, Stiche und andere Parästhesien), Bewegungsstörungen (Steifheit, Contractur), welch letztere Leriche als Folge einer Gefäßstörung oder einer direkten Sympathicuswirkung auf den Muskeltonus auffaßt, weiter sekretorische Störungen (Schwitzen oder Hauttrockenheit), vasomotorische Störungen (Cyanose, Ödem), die unabhängig von irgendeinem Venen- oder Arterienverschluß zustande kommen, und die trophischen Hautstörungen im engeren Sinne (dünne, glänzende, oder andererseits auch verhornte Haut, Geschwürsbildung, Panaritien u. a. m.). Weiterhin betreffen aber die trophischen Störungen auch die tieferen Gewebe, insbesondere die Knochen (Atrophie, Kalkschwund, ja Knochenschwund), Muskeln u. a.

Den neurotrophischen Störungen ähnliche Erscheinungen kommen vor an Amputationsstümpfen, nach Erfrierungen und nach der spinalen Kinderlähmung.

1. Trophische Störungen, insbesondere Geschwüre nach Nervenverletzungen, Erkrankungen der sensiblen Bahnen u. a.

Von der Bekämpfung der trophischen Störungen nach Nervenverletzungen ging die ganze neue Bewegung auf dem Gebiet der Sympathicusoperationen in erster Linie aus. Nachdem Leriche zu seiner theoretischen Auffassung über den Nervenreiz und den Reflex über die Sympathicusbahnen als Ursache dieser Störungen gekommen war, war es sinngemäß, den Reflexbogen durch eine periarterielle Sympathektomie zu unterbrechen. Leriche hat damit auch ganz gute Erfolge gehabt, ist aber mit der Zeit doch zu der Überzeugung gelangt, daß die Beseitigung des Neuroms oder der Nervennarbe die kausale Therapie sei, welche in erster Linie und als erster Eingriff in Frage komme; erst in zweiter Linie empfahl er die Durchtrennung des Nerven oberhalb der Verletzungsstelle, und schließlich die Sympathektomie. Es ist aber eine große Anzahl von Sympathektomien bei derartigen Störungen, in erster Linie Geschwüren, bekannt geworden, teilweise mit sehr gutem Erfolg.

1921 berichtete Leriche, daß er bei trophischen Geschwüren 12 Erfolge auf 13 Sympathektomien gehabt habe, darunter z. B. ein $4^1/_2 : 2$ cm großes trophisches Geschwür der Achillessehnengegend, das durch Druck eines Gehapparates entstanden war (Decubitus?) und nach periarterieller Sympathektomie rasch heilte. Jedoch glaubt Leriche, daß die periarterielle Sympathektomie nur die Vernarbung begünstige durch Besserung der Blutversorgung, jedoch die Ursache nicht beseitige; darum seien die Erfolge, insbesondere bei den trophischen Geschwüren nach Nervenverletzungen, wechselnd. Die letzteren seien an die Bildung eines Neuroms gebunden; stets sei der Nerv quer durchtrennt, während Arterienunterbindungen oder partielle Nervenverletzungen nicht zu Geschwüren führen könnten. — Auch finde man sie fast nie am Arm, an dem im allgemeinen nur Panaritien und chronische Ödeme auftreten. Am Fuß dagegen seien sie häufig. Sie entstehen da aber nicht an denselben Stellen, wie das Malum perforans; so sah Leriche unter 8 Geschwüren 5 auf dem Zehenrücken, 3 an der Ferse, nur 1 unter dem 1. Metatarsusköpfchen. — Die innere Ursache der trophischen

Geschwürsbildung sei eine Verletzung der intraneuralen sympathischen Nerven, wofür die rasche und sichere Heilung nach der periarteriellen Sympathektomie als Beweis dienen könne. Dennoch sieht Leriche neuerdings, wie schon oben ausgeführt, als richtigere Behandlung dieser Geschwüre die Resektion des Neuroms und die Nervennaht an.

Brüning sah bei einer trophoneurotischen Gangrän der Zehen beider Füße wegen Querschnittskompression bei tuberkulöser Spondylitis nach der periarteriellen Sympathektomie rasche Demarkation, Abstoßung und Überhäutung.

Elving sah ein neurotrophisches Geschwür am Fuß (Ursache nicht mitgeteilt) nach der periarteriellen Sympathektomie in kurzer Zeit ausheilen, desgleichen Butoianu ein Fußulcus bei Lepra nervosa.

Kümmell machte die periarterielle Sympathektomie bei zwei trophischen Geschwüren an den Füßen, einmal wegen Syringomyelie, einmal wegen Taboparalyse; letztere heilten in 2 Monaten, während sie vorher monatelang erfolglos behandelt worden waren.

Gundermann konnte sich von der Leistungsfähigkeit der neuen Methode bei zwei jahrelang bestehenden Geschwüren der Fußsohle nach Nervenverletzung überzeugen.

Meneau berichtet über Heilung von 5 trophischen Geschwüren nach Nervenverletzung; bei dreien war die Heilung über 1 Jahr beobachtet worden.

Ein trophisches Unterschenkelulcus nach einer Schußverletzung, bei dem Mühsam die periarterielle Sympathektomie vornahm, wurde anfangs rein und kleiner, dann trat ein Stillstand ein.

Kreuter sah bei 8 trophischen Geschwüren (Nervenverletzungen, Tabes, Syringomyelie) nach der periarteriellen Sympathektomie verhältnismäßig rasche Reinigung und Heilung auch hartnäckiger Geschwüre, aber nach Wochen und Monaten wieder Rezidive.

Auch Leriche rechnet mit der Gefahr von Rezidiven, hebt aber ausdrücklich hervor, daß er nie neue Geschwüre sah, wenn bei trophischen Geschwüren der Pirogoff gemacht wurde. Dies mag richtig sein, hängt aber mit der weitgehenden Nervenversorgung der Belastungsstelle des Pirogoffstumpfes vom Saphenus her zusammen.

Enderlen war bei einigen Fällen von „primärer und sekundärer Trophoneurose“, bei denen er die periarterielle Sympathektomie streng nach den Lericheschen Vorschriften ausgeführt hatte, enttäuscht.

Seifert bekam bei einer Syringomyelie zwar eine merkliche, auch im Senfölversuch nachweisbare Hyperämie, sonst aber keine deutliche Besserung der trophischen Störungen. Dagegen sah er trophische Geschwüre am Fuß infolge einer Nervenschußverletzung innerhalb 3 Wochen nach der periarteriellen Sympathektomie an der Femoralis heilen.

Molotkoff ist auch der Ansicht, daß die Ursache der trophischen Störungen die zentripetale Ausbreitung eines neuritischen Reizes und eine Reflexwirkung sei; für den absteigenden Reflexschenkel bieten die vielen Anastomosen genug kollaterale Nervenbahnen. 7 trophische Hautgeschwüre, darunter 4 nach Nervenverletzungen, heilten innerhalb 12—15 Tagen nach einer Durchschneidung des gemischten spinalen Nerven, der die zentripetale Reizleitung vermittelt, oberhalb der Verletzungsstelle; dabei traten schon am zweiten Tage frische Granulationen auf, die callösen Ränder flachten sich ab, das Epithel begann zu wachsen.

Schamoff hat bei 13 Kranken trophische Geschwüre an den verschiedensten Stellen des Fußes, auch die hartnäckigsten, in 2—4 Wochen heilen sehen, wenn er die Neurolyse oder die Neuromresektion mit folgender Naht ausführte. Die Granulationen besserten sich schon am 3. und 4. Tag. Bei einer Sympathektomie an der Femoralis heilte das Geschwür auch rasch.

Auch Tavernier hatte bei trophischen Störungen nach Nervenlähmungen die besten Erfolge mit der Resektion des Neuroms und folgender Nervennaht bzw. Nervenplastik; die schmerzhaften Erscheinungen verschwanden allerdings viel regelmäßiger als die Geschwüre. Eingriffe nur am Neurom oder nur am Sympathicus haben ihm höchstens Besserungen gebracht, nie Heilungen.

Polenoff glaubt, daß man, wenn neben den spinalen noch sympathische Reflexbögen mit zentralen und peripheren Anastomosen zwischen beiden vorhanden sind, trophische Schäden nur schwer durch Unterbrechung nur einer Leitungsbahn radikal heilen könne. Man werde deshalb Operationen am Nerven und am periarteriellen Sympathicus unter Umständen verbinden müssen.

Bei 3 Tierversuchen (1 Hund, 2 Kaninchen) von Seifert waren bei 2 Tieren auf der Seite der Sympathicusdurchschneidung die trophischen Geschwüre nach Ischiadicusdurchtrennung kleiner und weniger tief als auf der andern.

Nach diesen Berichten ist ein guter Einfluß der Sympathektomie auf die Heilung derartiger trophischer Schäden, insbesondere Geschwüre nicht zu verkennen. Es kommen zwar auch Versager und selbstverständlich auch Rezidive vor.

Ich würde folgende Behandlungsregeln aufstellen:

Die erste Aufgabe der Behandlung ist natürlich die Bekämpfung und möglichste Beseitigung des Nervenleidens, bei Nervenverletzungen die Resektion des Neuroms oder der Narbe und die Naht, wobei die Resektion des Neuroms, meiner Ansicht nach, von geringerer Bedeutung ist. Inwieweit die Durchtrennung des spinalen Nerven oberhalb der Verletzungsstelle mit sofortiger Naht Aussicht auf Besserung der trophischen Schäden bietet, muß noch abgewartet werden.

Die Sympathektomie kann gleichzeitig mit der Naht oder auch später vorgenommen werden, um die periphere Heilung noch mehr zu begünstigen und Rückfälle nach Möglichkeit zu verhindern.

2. Das Malum perforans.

Als eine besondere Form der trophischen Störungen nach Nervenkrankheiten oder -verletzungen gilt im allgemeinen das Malum perforans. Ob es Zweck hat, diese Geschwürsform von den übrigen trophischen Geschwüren abzugrenzen, scheint mir fraglich. Im allgemeinen wird diese Trennung im Schrifttum, aber jedoch ohne scharfe Grenzen zwischen beiden Geschwüren und ohne klare Definition, was nun denn das Malum perforans und was das trophische Geschwür sein soll, vorgenommen.

Leriche nimmt an, daß die periarterielle Sympathektomie auf die Vernarbung des Malum perforans günstig wirke, insbesondere beim Malum perforans nach Nervenverletzungen, z. B. Ischiadicuslähmungen. Beim letzteren erwartet Leriche von der periarteriellen Sympathektomie, auch ohne Wiederherstellung der Nervenleitung, Dauerheilung (auch trophische Störungen sollen nicht wiederkehren), da die Reflexbahn unterbrochen werde. Bei guter Fußstellung seien die Aussichten am günstigsten.

So war der Kranke, bei dem Leriche als erstem Malum perforans im Oktober 1915 die periarterielle Sympathektomie gemacht hatte, der ein Malum perforans an der

5. Zehe und am 5. Metatarsus gehabt hatte, die 8 Tage nach der Operation vernarbt waren, nach $3^1/_2$ Jahren immer noch geheilt; der Fuß zeigte kein Ödem, keine Cyanose, keine neuen Geschwüre, trotz regelmäßiger Landarbeit bei weiterbestehender Lähmung.

Wir sahen einen recht guten Einfluß auf die Dauerheilung des Malum perforans bei einem 25jährigen Mann mit weiter bestehender Ischiadicusschußverletzung, der fortwährend neue Geschwüre bekam, welche durch wiederholte Zehenexartikulationen bzw. Gelenkresektionen geheilt wurden, aber immer wiederkehrten. Die letzten Resektionen und Exartikulationen waren am 10. 7. 1922 gemacht worden; danach machten wir, mit der Absicht einer Verminderung der Rezidivgefahr, Ende Juli 1922 eine Sympathektomie an der Femoralis. Ein Rezidiv war bis November 1923 nicht wieder aufgetreten, der Fuß war sofort nach der Operation wärmer geworden und geblieben, er schwoll weniger an als zuvor und sah frischrot aus. Ein gewisser Einfluß der Sympathektomie war nicht zu verkennen.

Ein Malum perforans nach Schußverletzung, vorher lange vergeblich behandelt, heilte in kürzester Zeit nach der periarteriellen Sympathektomie, die Mühsam ausgeführt hatte, und blieb heil.

Beim „spontanen" Malum perforans dagegen erwartet Leriche Rezidive, da die periarterielle Sympathektomie ja die Ursache nicht beseitigen könne.

Wir haben bei einem 9jährigen Jungen mit Spina bifida ein Malum perforans am Großzehenballen nach periarterieller Sympathektomie innerhalb sehr kurzer Zeit heilen sehen; die Heilung hat mindestens $^1/_2$ Jahr angehalten. Die Schmerzen schwanden sofort.

Küttner sah ein Malum perforans bei einem Kranken mit Störungen der endokrinen Drüsen und einem nicht ganz klaren Nervenbefund nach der periarteriellen Sympathektomie abheilen, aber es bildete sich bald an anderer Stelle ein neues Malum perforans.

Chiari sah Geschwüre an den Füßen bei Syringomyelie, die seit 6 Jahren bestanden, innerhalb weniger Wochen nach der periarteriellen Sympathektomie heilen.

Ein Malum perforans bei einem 59jährigen Tabiker wurde durch die periarterielle Sympathektomie nicht gebessert (Beobachtung von Mühsam).

Drevermann sah ein seit 4 Wochen bestehendes tiefes kraterförmiges Malum perforans der Fußsohle (Ursache unklar) in 3 Wochen heilen, nachdem die periarterielle Sympathektomie und gleichzeitig eine Geschwürsauskratzung ausgeführt worden waren.

Bei einer weiteren Kranken mit Malum perforans, auch wohl wegen Spina bifida, die wir operierten, hatte die Sympathektomie keinen Erfolg; dagegen heilte das Ulcus nach Metatarsalköpfchenresektion sofort.

Ich habe vor einem Jahr unsere Erfahrungen an etwa 30 Kranken mit Malum perforans zusammengestellt und kam zu folgenden Schlüssen über Pathogenese und Behandlung des Malum perforans:

„Das Malum perforans ist in erster Linie ein Decubitus im an- oder hypästhetischen Gebiet an Geweben, die trophisch verändert sind, d. h. nicht die normale Widerstands- und Regenerationsfähigkeit usw. besitzen. Erste Pflicht der Behandlung ist der Versuch, die Nervenleitung wieder herzustellen. Daneben ist eine örtliche Behandlung nötig. Beim Malum perforans an den Ballen usw. besteht meist eine Gelenkfistel, einerlei, ob das Gelenk arthropathisch verändert ist oder nicht; dieses Malum perforans wird am einfachsten durch Resektion der Knochen des beteiligten Gelenks geheilt. Für das Malum perforans an der Ferse ist bisher eine sicher erfolgreiche Behandlung nicht bekannt.

Ob die Sympathektomie diese Aussicht auf Erfolg auch bei den Fersengeschwüren bietet, ist möglich, aber auch noch nicht sicher."

Nach den neueren Erfahrungen scheint die periarterielle Sympathektomie eine große Anzahl von Mala perforantia, darunter auch solche mit Gelenkfisteln, zur Heilung zu bringen.

Ich bin daher jetzt der Ansicht, daß die Sympathektomie beim Malum perforans sehr stark in Berücksichtigung gezogen werden muß, sowohl um die Heilungsaussicht der Geschwüre zu bessern, wie auch um Rezidive zu verhüten.

Die Neuromentfernung als alleinige Behandlung des Malum perforans und die überragende Bedeutung des Neuroms für die Entstehung des Malum perforans hatte ich abgelehnt. Ich will damit nicht sagen, daß nicht das Neurom oder andere hinsichtlich der reflexauslösenden Wirkung ihm gleichwertige entzündliche oder narbige usw. Veränderungen im oder am Nerven gewisse Reize oder Reflexe verursachen können, die die Entstehung eines Malum perforans mindestens begünstigen. Jedoch beweist die Heilung jedes Ballen-Malum perforans nach entsprechendem peripherem Eingriff, ohne Operation am Nerven, daß die Bedeutung dieses Reizes keine absolute ist, daß demnach derartige Reize, wenn überhaupt, höchstens eine Nebenursache darstellen können.

Als Behandlungsgrundsätze des Malum perforans sind folgende Regeln aufzustellen:

α) Bei Nervenverletzungen in erster Linie Neuromresektion und Nervennaht, unter Umständen wiederholt. Bleibt die Wiederherstellung aus oder ist sie ausgeschlossen oder unwahrscheinlich, gleichzeitig mit der Nervenoperation oder später Sympathektomie. Heilt danach das Geschwür nicht, oder zeigt das Röntgenbild schwere Knochen- oder Gelenkzerstörungen im Bereiche des Geschwürs, so werden am besten gleichzeitig oder später noch kleine periphere Eingriffe ausgeführt (Resektion von Zehengelenken oder Metatarsalköpfchen, Abflachung wallartiger oder überhängender Hautränder u. a. m.).

β) Beim Malum perforans nach irreparablen Nervenkrankheiten empfehlen sich in erster Linie periphere Operationen im Bereiche des Geschwürs, vor allem Gelenk- oder Metatarsalköpfchenresektionen, bei schweren Zerstörungen unter Umständen auch Amputationen oder Exartikulationen an den Zehen usw. Gleichzeitig würde ich, als Versuch zur Recidivverhinderung, eine periarterielle Sympathektomie am Ort der Wahl vornehmen.

3. Das trophische Ödem.

Nach Leriche soll die periarterielle Sympathektomie regelmäßigen Erfolg bei den dicken trophischen Ödemen, angeborener und erworbener Art haben. Auch sonst werden in der ausländischen Literatur derartige „Trophödeme“ als Operationsindikation genannt; teils mit, teils ohne Erfolg soll dabei die Operation ausgeführt worden sein.

Meneau berichtet über eine Besserung bei einem „Trophödem“.

Auch Muller und Frazier operierten mit vollem Erfolg ein genetisch unklares, schmerzhaftes Ödem. Muller führt ferner unter den mit

Erfolg behandelten Veränderungen das „trophische Ödem“ als besondere Kategorie an, ohne weitere Einzelheiten zu geben.

Was unter dieser Bezeichnung klinisch verstanden wird. ist mir nicht ganz klar geworden. Um das im deutschen Schrifttum am meisten bekannte traumatische Ödem des Handrückens, dessen sichere Pathogenese ja auch unbekannt ist, und das wohl sicher gewisse trophische Beziehungen haben dürfte, scheint es sich bei den Mitteilungen der ausländischen Literatur nicht zu handeln.

Aus eigener Erfahrung kann ich daher zu dieser Indikation nichts sagen. Ich würde aber beim traumatischen Ödem des Handrückens neben den anderen empfohlenen Maßnahmen (Narbenexcision, Fascienspaltung oder -excision, Eröffnung anderer Bindegewebsräume, Einlegung von Catgut- oder Seidenfäden u. ä., vgl. Anschütz-Kappis in Borchard-Schmieden, Lehrbuch der Kriegschirurgie) die periarterielle Sympathektomle mindestens versuchen.

Nicht unterlassen möchte ich es, darauf hinzuweisen, daß die von Stromeyer bei einer Kranken mit traumatischem Handrückenödem mit Erfolg angewandte und daraufhin empfohlene Exstirpation der ganzen Narbe im Gesunden, wenn sie sich auch bei anderen Fällen als erfolgreich erweisen sollte, als eine gewisse Bestätigung der Auffassungen von Leriche (s. S. 643) angesehen werden könnte.

4. Trophische und andere Muskelcontracturen.

Von „trophischen“ Muskelstörungen sind nach Leriche die Hypertonien, wie er die Contracturen bezeichnet, für die periarterielle Sympathektomie sehr geeignet: er sah auf 18 Kriegscontracturen 18 Heilungen. Was das für Contracturen im einzelnen waren, ist nicht gesagt.

Auch Muller berichtet über einen sehr guten Erfolg bei einer „Trophoneurose mit Contractur und Fußschmerzen“.

Mir ist nicht ganz klar geworden, was unter diesen „trophischen Contracturen“ eigentlich verstanden werden soll. Immerhin sind auch in Deutschland nach Kriegsverletzungen eigenartige Contracturen bekannt geworden; so erinnere ich mich selbst an einen eigenartigen Klumpfuß nach Wadenverletzung, der mir genetisch nicht ganz klar geworden ist. Ob Leriche solche Fälle im Auge hat, kann ich nicht entscheiden. So kann ich aus eigener Erfahrung zu dieser Indikation nichts beitragen.

Eine experimentelle Beobachtung von Ducceschi könnte die eben beschriebene Wirkung der Sympathektomie bei Contracturen verständlich machen: Ducceschi fand, daß Kaninchen nach Exstirpation des Halsgrenzstrangs oder auch des oberen Halsganglions des Sympathicus das Ohr der operierten Seite tiefer hängen und weiter offen stehen lassen als das der gesunden Seite. Er vermutet, daß dies durch den Wegfall einer normalerweise vorhandenen, sympathischen, tonischen Innervation der das Kaninchenohr bewegenden Muskeln bedingt sei.

Auch bei der ischämischen Contractur wurde die periarterielle Sympathektomie ausgeführt. Bei dieser kann die Operation jedoch, auch nach Leriches Ansicht, keinen Erfolg bringen. Elving operierte eine solche ohne Erfolg. Muller schreibt, es seien Erfolge berichtet worden, ohne sie aber zu benennen. Ich halte Erfolge bei dieser Erkrankung für ganz ausgeschlossen.

Dagegen würde ich bei der Dupuytrenschen Contractur einen Versuch mit der periarteriellen Sympathektomie für erlaubt halten, obwohl Erfahrungen darüber noch nicht vorliegen und der Erfolg durchaus unsicher ist.

Leriche hat auch bei spastischen Paralysen die periarterielle Sympathektomie ausgeführt, aber ohne Erfolg, wie von vornherein zu erwarten war.

Auch Unger operierte eine Frau mit alter spastischer Parese (Hemiplegie am Arm und Bein) an der Brachialis, ohne Einfluß auf den Muskeltonus; nur die Schweißabsonderung der operierten Seite verschwand.

Ich halte einen Erfolg der periarteriellen Sympathektomie bei derartigen spastischen Erkrankungen durch Veränderungen des zentralen Neurons für ausgeschlossen.

5. Der traumatische Nervenschmerz (Kausalgie, Nervenschußschmerz).

Die Bezeichnung Kausalgie stammt von Weir - Mitchell aus dem amerikanischen Konföderationskrieg 1861—1865 und wurde von den Franzosen übernommen. Verstanden werden darunter Schmerzen nach Nervenverletzungen mit trophischen Störungen in der Peripherie, wie Glanzhaut, Schwitzen, trockene und verhornte Haut, Blasenbildung u. ä. Es handelt sich demnach um ähnliche Erscheinungen, wie sie Perthes und Schlößmann als Nervenschußschmerz bezeichneten.

Von den Franzosen Meige und Bénisty wurde 1915 angegeben, daß bei der Kausalgie fast regelmäßig eine Kombination von Nerven- und Gefäßverletzungen vorliege; sie halten sogar die Gefäßverletzungen für besonders wichtig. Aus der Arbeit von Schlößmann ergibt sich jedoch, daß diese Ansicht nicht richtig ist, daß vielmehr der Nervenschußschmerz am häufigsten vorkommt bei hohem Sitz des Nervenschusses: Halsplexus 78%, Achsel-Oberarmplexus 77%, Ischiadicus 67%, Medianus 18%, Ulnaris 14%, Peroneus 14%, Radialis 9% Schmerzen.

Leriche stellte die Hypothese auf, daß die Kausalgie mit ihren trophischen Störungen bedingt sei durch eine Reizung des periarteriellen Sympathicus, insbesondere auch des Sympathicus der Arterien, die in den N. medianus und N. ischiadicus eindringen; die Sympathicusreizung führe eine Gefäßparalyse herbei, welche die sensiblen Nervenendigungen in einen abnormen Reizzustand versetze.

Wie dem auch sei, jedenfalls hatten seine ersten Sympathektomien an zwei Armnervenverletzten den besten Erfolg.

Ein Verletzter hatte einen Plexusschuß (25. 9. 1915); 5. 10. 1915 Neurolyse ohne Erfolg, 7. 3. 1916 Hand kalt, bläulich, dünn, mit Blasen bedeckt; Sympathektomie an der nur 2—3 mm starken, pulslosen Arteria brachialis. Schon vom folgenden Tag an wird die Hand warm, die Blasen trocknen ab, die Hautverhornung ist nach wenigen Tagen abgefallen, die Besserung nimmt fortschreitend zu.

Ähnlich war es mit dem zweiten Kranken von Leriche. Im ganzen hatte Leriche auf 9 Operationen wegen Kausalgie 2 Fehlschläge, 2 Besserungen, 5 Heilungen.

Muller weist auf die Behandlung der Nervenschmerzen nach Verletzungen (Kausalgie) mit der Sympathektomie hin; die innere Ursache der Schmerzen

hält er noch nicht für geklärt. Er kennt außer den Erfolgen von Leriche die von Platon, der auf 18 Operationen 16 glänzende Erfolge, bei denen der Schmerz sofort verschwand, nur 2 Mißerfolge hatte, wenn er die Verletzungsstelle freilegte, meist eine Neurolyse mit Kautschuckumscheidung des Nerven, seltener eine Resektion ausführte und gleichzeitig den periarteriellen Sympathicus, oberhalb der Verletzungsstelle, entfernte. Die 18 Verletzungen saßen 12mal am Medianus, 5mal am Ischiadicus, 1mal am Plexus brachialis.

Turbin hat bei 8 Kausalgien, die durch physio-therapeutische Mittel und Neurolyse nicht beeinflußt wurden, die periarterielle Sympathektomie gemacht (5 Brachialis, je einmal Femoralis gleichzeitig mit der Ischiadica, Femoralis allein, Poplitea). Nach der Operation schnelle Besserung. Die Schmerzen und Contracturen verschwanden, die trophischen, vasomotorischen und sekretorischen Störungen besserten sich, das Glied konnte wieder bewegt werden. Einen endgültigen Schluß hält Turbin wegen der kleinen Zahl der Beobachtungen noch nicht für möglich, doch sei die periarterielle Sympathektomie anscheinend ein Mittel zur prompten Besserung der Kausalgie.

Wegen Nervenschußschmerzes machte Kümmell die periarterielle Sympathektomie bei einem alten Handschuß mit Parästhesien mit Erfolg.

Callander sah eine Kausalgie im Daumen nach nicht spezifischer Verletzung nach der periarteriellen Sympathektomie heilen.

Auch Rudnitzky sah bei Kausalgie positive Erfolge von der periarteriellen Sympathektomie.

Enderlen machte die periarterielle Sympathektomie bei mehreren Verletzten mit Nervenschußschmerz, ganz nach der Technik von Leriche: 1 Plexusschuß Heilung, 1 Plexusschuß zuerst Verschwinden der Schmerzen, dann wieder Rückfall, 1 Ischiadicusschuß nur gebessert.

Carter, der glaubt, daß die Ursache der Kausalgie im wesentlichen eine reflektorische Wirkung auf die Vasodilatatoren sei, hat von der periarteriellen Sympathektomie in der Regel keine Erfolge gesehen.

Braizeff hat bei zwei schwersten Kausalgien nach Schußverletzung des Medianus, partiell und der Arteria brachialis am Oberarm die Neurolyse und gleichzeitig die ausgedehnte und völlige Resektion der Arteriennarbe samt dem umgebenden Narbengewebe ausgeführt. Trotz dieser sicher radikalen Sympathektomie zunächst wohl Nachlaß der Schmerzen und allgemeine Besserung, aber wieder Verschlechterung; Zustand nicht besser als nach Neurolyse allein. Auf endoneurale Alkoholeinspritzung trat sofort völlige Heilung ein.

Schlößmann weist auf die Schwierigkeiten der Behandlung des Nervenschußschmerzes hin. In verzweifelten Fällen hat erst die Nervenvereisung oder Resektion Erfolg gebracht. Die periarterielle Sympathektomie war damals noch nicht bekannt.

Aus unserer Zusammenstellung geht hervor, daß die periarterielle Sympathektomie beim traumatischen Nervenschmerz Erfolge haben kann.

Es erscheint daher angezeigt, mit der Neurolyse oder anderen Nervenoperationen, insbesondere am Arm, gleichzeitig die Sympathektomie, bei Verschlüssen der mitverletzten Arterie unter Umständen die Resektion der ganzen Gefäßnarbe auszuführen.

Bringen diese Eingriffe keine Heilung, so bleiben die weiteren Eingriffe am Nerven, unter denen nach der Veröffentlichung von Perthes und Schlößmann der Nervenvereisung die therapeutische Hauptrolle zuzuweisen sein dürfte.

6. Trophische Störungen an Amputationsstümpfen (Geschwüre, Schmerzen u. a.).

Zweifellos kommen an Amputationsstümpfen Veränderungen vor, die in mancher Hinsicht den trophischen Störungen nach Nervenverletzungen entsprechen. Leriche weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß man zuweilen Beinstümpfe sehe mit guter Narbe und gutem Knochen, an denen ohne besonderen Druck, ohne das Vorliegen einer Lues, überhaupt ohne erkennbare Ursache Geschwüre entstehen, die man als trophische bezeichnen müsse, zumal da viele dieser Stümpfe gleichzeitig kalt und ödematös seien und Schmerzen, Parästhesien u. ä. aufweisen.

Bei einem solchen Unterschenkel- (Mitte-) Stumpfgeschwür, das 54 Tage alt, fast hühnereigroß war, ohne jede Heilungsneigung, mit schmerzhaften Sensationen, machte Leriche die periarterielle Sympathektomie; das Geschwür war ohne besondere Maßnahmen nach 35 Tagen geheilt, der Stumpf schmerzlos. Die Heilung hielt noch nach 4 Monaten unverändert an, trotz starker Benutzung des Stumpfes.

Santy beschreibt 2 Stumpfgeschwüre, die in überraschend kurzer Zeit, innerhalb von 8 Tagen nach der periarteriellen Sympathektomie heilten. Bei einem dieser Stümpfe war 2 Monate vorher ohne Erfolg die Narbe ausgeschnitten und ein bohnengroßes Neurom des Nervus tibialis posticus exstirpiert worden; außerdem war schon von anderer Seite eine periarterielle Sympathektomie ohne Erfolg versucht worden.

In der Aussprache zum Bericht von Santy berichtet Leriche von einem Stumpfgeschwür, das nach periarterieller Sympathektomie schon 2 Jahre geheilt sei. Er führt diese Stumpfgeschwüre auch auf die Narbenneurome zurück, die einen Reiz ausüben; infolgedessen habe er neuerdings versucht, bei zwei derartigen Geschwüren den Ischiadicus in der Mitte des Oberschenkels zu durchschneiden und sofort zu nähen. Der Erfolg dieser Operation sei ebenfalls bemerkenswert gewesen.

Makai sah ein $2^1/_2 : {}^3/_4$ cm großes Stumpfgeschwür (Chopart nach Erfrierung) nach der periarteriellen Sympathektomie innerhalb von 10 Tagen heilen.

Muller hatte bei schmerzhaftem Stumpf je einen guten Erfolg (die Schmerzen verschwanden) und einen Fehlschlag.

Enderlen sah bei einem Stumpfödem keinen Erfolg.

Chiari operierte auch einen Mann mit trophischen Geschwüren am Amputationsstumpf (Amputationsursache: Endarteriitis obliterans). Über die Geschwüre wird nichts gesagt, die Stumpfmuskeln seien viel besser beweglich geworden.

Auch Kümmell operierte bei solchen Fällen: Die Stumpfschmerzen (Unterschenkelamputation wegen Raynaud) besserten sich nicht, obwohl das Stumpfulcus heilte. Ein Oberarmstumpf verlor nach der periarteriellen Sympathektomie die Schmerzen, ohne daß das Neurom angegangen wurde. Die Schmerzen in einem Oberschenkelstumpf mit Ischiadicusverletzung besserten sich nach der periarteriellen Sympathektomie nicht, sondern erst nach Freilegung des Nerven.

Guillemin hatte bei trophischen Störungen und Geschwüren an Amputationsstümpfen 4 Erfolge mit der periarteriellen Sympathektomie. Auch Butoianu sah bei einem Stumpfgeschwür rasche Besserung.

Meneau berichtet über völlige Heilung bei einem Stumpfgeschwür; Beobachtung über 16 Monate. Er hatte dagegen einen völligen Versager bei einem schmerzhaften Stumpf.

Wir operierten nur zwei Stumpfgeschwüre:

1. 52jähriger Mann. Nach Zehenabsetzung wegen Diabetesgangrän, vor $1^1/_2$ Jahren, entstand auf der Dorsalseite des Fußstumpfes im Bereich des 4. Metatarsus ein daumengliedgroßes Ulcus, das 9 Monate lang jeder Therapie trotzte. Versuch mit Sympathektomie: zunächst schnelle Heilung; nach 9 Tagen nur noch stecknadelkopfgroßes Ulcus; dieses wird zunächst wieder über linsengroß, bleibt dann unverändert, beginnt nach etwa 6 Wochen sich allmählich zu verkleinern, heilt aber nicht endgültig zu.

2. 23jähriger Mann. November 1919 Amputation des rechten Unterschenkels, vor 2 Jahren Nachoperation wegen Sequester. Januar 1922 bildete sich am Stumpfende ein Narbenulcus, wiederholt Di. +, keine endgültige Heilung zu erzielen. Neujahr 1923 fast geheilt in ambulante Behandlung. Wiederaufnahme 29. 1. 1923 wegen erneuter Vergrößerung des Geschwürs. Sympathektomie: zunächst sichtliche Verkleinerung des Geschwürs, bei längerer Beobachtung jedoch kein deutlicher Einfluß, wenn auch das Geschwür nach etwa $2^1/_2$ Monaten geheilt war, mit guter Narbe.

Der Heilerfolg der Sympathektomie war bei unseren Kranken demnach recht gering.

Nach dieser Zusammenstellung sind die Erfolge bei derartigen Stumpfstörungen sehr verschieden, ohne daß der Grund dafür ersichtlich ist.

Leriche sieht als Ursache der schmerzhaften und ödematösen Stümpfe einen sensorisch-vasomotorischen Reflex an. Um diesen zu beseitigen, gebe es theoretisch drei Wege; 1. die Beseitigung des Neuroms, 2. die Durchtrennung oder Resektion des Nerven oberhalb des Neuroms, 3. die Sympathektomie. Reamputationen seien nicht angezeigt und führen im allgemeinen zu Rezidiven.

Die Sympathektomie führe im allgemeinen zu raschem Erfolg, nicht zu selten aber auch zu Rezidiven. Da sich bei Reamputation, Neuromresektion und Sympathektomie Rückfälle der Neurome bzw. des Nervenreizes oder neue Reflexbahnen bilden, schlägt Leriche die Neurotomie mit sofortiger Naht des Nerven vor, wovon er am ehesten das Wiederausheilen der Achsencylinder in normaler Weise und nicht im Sinne eines Neuroms erwartet. Alle anderen Operationen hält er für weniger gut oder unnütz, ja sogar schädlich.

Auf Grund unserer derzeitigen Kenntnisse muß man, glaube ich, den Geschwüren, Schmerzen und anderen trophischen Störungen an Amputationsstümpfen gegenüber folgenden therapeutischen Standpunkt einnehmen:

Genaue Diagnostik, ob eine Ursache vorhanden ist (Zustand des Knochens, Lage der Narbe, Verhältnisse der Prothese, bei Gangrän als Ursache der primären Amputation erneute Gangrän, oder, was sonst als Ursache in Frage kommt?). Sind derartige Ursachen nachweisbar, so sind sie zu beseitigen. Sonst sind andere Maßnahmen nötig. Zweifellos ist, daß die bisher angewandten Operationen (Narbenexstirpationen, Reamputationen, Neuromresektion) vielfach schlecht heilten und oft zu Rezidiven führten. Deshalb dürfte es sich bei solchen Fällen am ehesten empfehlen, dem Vorschlag von Leriche zu folgen und, insbesondere bei schmerzhaften Stümpfen, die beteiligten Nerven (auch auf weniger wichtige Nerven, wie z. B. Saphenus am Bein achten!) oberhalb freizulegen, entweder zu

resezieren und zu nähen oder, nach meiner Ansicht noch besser, zu vereisen oder mit Alkohol einzuspritzen. Bei trophischen Störungen anderer Art, wie Geschwüren, Cyanose usw., würde ich mich am ersten an den Sympathicus halten und am Ort der Wahl die periarterielle Sympathektomie ausführen.

7. Erfrierungen.

Die den trophischen Störungen nach Nervenverletzungen ebenfalls sehr ähnlichen **Spätfolgen nach Erfrierungen** (livide, kalte, empfindliche Glieder, Ernährungsstörungen, Geschwüre u. a. m.) wurden auch wiederholt der periarteriellen Sympathektomie unterzogen.

Leriche sah dabei nur einen Versager.

Meneau sah bei Gliedschmerzen nach einer Erfrierung gar keinen Erfolg.

Auch Kümmell hatte unter drei Operationen einen Versager, indem eine bereits bestehende Gangrän unbeeinflußt blieb; bei zwei anderen wurde das Wärmegefühl gebessert, die Parästhesien verschwanden.

Makai hatte einen guten Erfolg bei einem Stumpfulcus nach Erfrierungsgangrän.

Auch Hohlbaum, ferner Voncken und Quiny berichten über je einen ähnlichen Erfolg: Die hartnäckigen Geschwüre am kalten und lividen Stumpf, die vorher immer wiederkehrten, heilten und blieben aus, der Stumpf bekam normale Farbe und blieb dauernd warm.

Bei Erfrierungsgeschwüren hatte Molotkoff dagegen einmal guten Erfolg mit der Neurotomie oberhalb, die er deshalb vorzieht.

Makai glaubt nach seinem guten Erfolg, daß man die trophischen, ischämischen Störungen nach Erfrierungen, die nach Wieting durch einen starken Kontraktionszustand der großen und kleinen Arterien mit Fältelung und ausgesprochener Wucherung der Intima bedingt seien, durch die periarterielle Sympathektomie günstig beeinflussen könne, ja daß vielleicht auch einmal **im akuten Stadium der Erfrierungsgangrän** der Eingriff erprobt werden dürfe mit günstigen Aussichten.

Mühsam hat aus dieser Indikation heraus auch operiert: Bei einem 32jährigen Mann mit frischer Frostgangrän (gleichzeitig Tabakmißbrauch und Frost) trat rasche Abstoßung und Heilung ein.

Weiter sah Mühsam bei einer Erfrierung der Zehen (28jähriger Mann, auch zugleich Tabakmißbrauch) nach wenigen Tagen eine deutliche Einwirkung, die große Zehe demarkierte sich und konnte entfernt werden, die andern, welche bläulich verfärbt waren und stark gefährdet schienen, erholten sich, wurden gut durchblutet und blieben erhalten, die Schmerzen schwanden.

Wenn auch nicht mit einem bestimmten Erfolg gerechnet werden kann, so würde ich doch bei den sekundären Erfrierungsfolgen, bei denen man mit anderen Mitteln nicht zum Ziele kommt, eine periarterielle Sympathektomie mindestens versuchen.

Nach den guten Erfolgen, die Mühsam in Beziehung auf raschere Abgrenzung u. a. m. sah, ist die Operation auch bei frischen Erfrierungen gegebenenfalls erlaubt.

8. Trophische Störungen nach spinaler Kinderlähmung.

Makai operierte wegen trophischer Hautstörungen bei Poliomyelitis eines 14jährigen Jungen: handtellergroßes Ulcus am äußeren Fußrand von livider Farbe, mit schmutziggrauem Belag, Knochen der 5. Zehe

und des 5. Metatarsus teilweise freiliegend. 8. Januar Sympathektomie, Entfernung der nekrotischen Knochen mit Luerscher Zange. 10. Januar frische Granulationen, 28. Januar Ulcus geheilt. Ab 14. Februar Rezidiv des Ulcus, ohne jede Heilungsneigung. 5. März erneute Sympathektomie, nach oben und unten von der alten Operationsstelle je auf weitere 4 cm. Das pfenniggroße Ulcus heilte in 4 Tagen vollkommen.

Auch Lehmann berichtet über weitgehende Besserung eines Fersenulcus, das ein 50jähriger Mann auf Grund einer alten Poliomyelitis hatte.

Sonderbarerweise sind weitere Erfahrungen auf diesem Gebiete bisher nicht bekannt geworden. Ich würde die trophischen Veränderungen nach Poliomyelitis (Geschwüre, Kälteschäden u. a.) für einen Versuch mit der Sympathektomie für sehr geeignet halten.

9. Über Beeinflussung der Sensibilität durch die periarterielle Sympathektomie s. S. 692.

b) Periarterielle Sympathektomie und vasomotorisch-trophische Neurosen.

1. Die Raynaudsche Krankheit.

Wenn wir auch über viele Punkte der Pathogenese der Raynaudschen Krankheit noch im unklaren sind, so ist doch das eine sicher, daß bei der Raynaudschen Krankheit eine erhöhte Erregbarkeit der Vasoconstrictoren und als deren Folge ein dauernder oder anfallsweiser Angiospasmus besteht.

Wenn die periarterielle Sympathektomie tatsächlich den Tonus der Vasoconstrictoren herabsetzt, so wird durch sie beim Raynaud im allgemeinen eine Besserung zu erwarten sein.

Dementsprechend hat ihre Anwendung auch manchen Erfolg gebracht.

Kümmell berichtet über 2 Raynaudsche Krankheiten, 42- und 59jährige Kranke, seit 12 und 8 Jahren schwere Erscheinungen; durch die Operation Beseitigung der subjektiven und allmähliche Besserung der objektiven Erscheinungen. Noch nach 6 und 5 Monaten guter Erfolg.

Kirschner hatte einen vollen Erfolg bei Raynaud noch nach 6 Monaten; die nicht operierte Seite wurde nicht beeinflußt. Auch Lotsch sah bei Raynaud einen guten Erfolg ebenso Kulenkampff.

Muller hatte bei einem 70jährigen Mann mit Raynaud an beiden Armen einen vollen Erfolg mit der Operation.

Brüning operierte bei einem Raynaud ohne Erfolg, bei einem Grenzfall zwischen Raynaud, Sklerodermie und Akroparästhesie mit sehr gutem, anhaltendem Erfolg.

Brüning weist dabei darauf hin, daß seine Befunde auffallend dünner Arterien bei angiospastischen Zuständen beweisen, daß der Arterienkrampf sich nicht nur auf die Capillaren und peripheren Arterien erstreckt, sondern mindestens bis zum Übergang der Brachialis in die Axillaris nach oben reicht. Es handelte sich zudem bestimmt, im Gegensatz zu der Meinung von Leriche (s. S. 636), um einen schon vorher bestehenden Krampfzustand der Arterie, die sich unter der mechanischen Einwirkung der Operation nochmals auf die Hälfte verengte.

Bei Raynaud, ohne nachweisbare Ursache, brachte die Operation Vouillet, ferner Ramond und Gernez je einen anhaltenden Erfolg, und zwar auf beiden Seiten, obwohl nur auf einer Seite operiert worden war.

Stieda hatte mit wiederholten Sympathektomien bei einer Kranken mit Raynaud nur mäßige Erfolge, aber sah von der letzten Sympathektomie auch eine Wirkung auf beiden Seiten durch einseitige Operation.

Da alle bisherigen Methoden bei Raynaud sonst aussichtslos sind oder mindestens nicht viel leisten, ist meiner Ansicht nach bei Raynaud die periarterielle Sympathektomie als Heilungsversuch direkt geboten.

Im allgemeinen wird angenommen, daß der vasomotorische Reiz beim Raynaud zentral, in der Medulla spinalis angreife. Es erscheint mir daher am meisten angezeigt, beim Raynaud die Sympathektomie möglichst zentral vorzunehmen, d. h. am Arm entweder die Halsganglien und das oberste Brustganglion zu exstirpieren, oder die periarterielle Sympathektomie an der Subclavia über dem Schlüsselbein vorzunehmen, um alle zentralen Vasoconstrictorenbahnen zu unterbrechen. Von derartigen Eingriffen sah Brüning auch die stärkste Einwirkung. Um noch stärker auf die peripheren Arterien einzuwirken, wären nach Bedarf auch noch periphere periarterielle Sympathektomien anzuschließen. Am Bein könnte man sich auch an die Lumbosakralganglien (s. S. 627) oder auch gleichzeitig oder für sich allein, an den periarteriellen Plexus der Iliaca oder dazu noch an mehr periphere Gefäßstellen halten.

Wie der Raynaud wären unter Umständen die Ernährungsstörungen, die prägangränösen und gangränösen Zustände bei der Ergotinvergiftung zu behandeln.

Bei den arteriospastischen, raynaudähnlichen Anfällen, die durch Halsrippen, wohl auch auf dem Wege über einen Sympathicusreflex ausgelöst werden, ist natürlich die Entfernung der Halsrippe die richtige Therapie.

2. Die Erythromelalgie.

Bei ihr vereinigen sich ja vasomotorische, sensible, sekretorische und trophische Symptome, und man vermutet hinter ihr in erster Linie eine vasodilatatorische Angioneurose, entsprechend der anfangs vorhandenen Hyperämie; der Angriffspunkt des pathologischen Reizes kann zentral oder peripher sitzen, ist uns aber im einzelnen nicht bekannt. Die begleitenden Symptome mangelhafter Gefäßversorgung (trophische Störungen, ja Gangrän in ähnlicher Form wie beim Raynaud u. a. m.) beweisen jedoch, daß die Blutversorgung trotz der anfänglichen Hyperämie nicht gut ist, daß vielleicht, gleichzeitig oder später, auch eine Beteiligung der Vasoconstrictoren vorliegt. Schwierig im Verständnis der Erythromelalgie im Hinblick auf die chirurgische Therapie ist gerade dieser letzterwähnte Umstand, daß wir zweifellos eine arterielle Hyperämie haben, daß aber ebenso sicher die Ernährung des Gewebes schlechter ist als normal.

Leriche steht auf dem Standpunkt, daß die Therapie gegenüber der Erythromelalgie bis jetzt machtlos ist. Operationen an den peripheren Nerven, die periarterielle Sympathektomie, die Arteriendurchschneidung, die Resektion der hinteren Wurzeln haben keinen oder nur sehr unsicheren Erfolg gebracht. Die Rückenmarksstrangdurchschneidung und Amputation blieben übrig. Jedenfalls lehnt Leriche die periarterielle Sympathektomie ab.

Wenn die Ursache der Erythromelalgie ein vasodilatatorischer Spasmus wäre und wenn die Vasodilatatoren, wie wir annehmen, im gemischten spinalen Nerven verlaufen, so käme als chirurgische Therapie in erster Linie die Nervenvereisung in Frage. Wäre die Ursache der Erythromelalgie eine wenn auch nur teilweise Lähmung der Vasoconstrictoren, so könnte die Unterbrechung der Vasoconstrictorenbahnen im periarteriellen Gefäßsympathicus andererseits ebenfalls günstig wirken. Eine Wirkung des letzterwähnten Eingriffs wäre besonders dann möglich, wenn bei der Erythromelalgie neben der Lähmung der Vasoconstrictoren noch eine Art Vasoconstrictorenreizung, die zugleich die Ursache der schlechteren peripheren Blutversorgung sein könnte, vorliegen würde.

Obwohl diese Grundlagen rein hypothetische sind, glaube ich doch, daß man berechtigt ist, eine chirurgische Therapie am ehesten in der Art zu versuchen, daß man die Nervenvereisung mit der periarteriellen Sympathektomie kombiniert, um die Gefäße des peripheren Gliedteils nervös vom Zentrum unabhängig zu machen und sie der automatischen peripheren Regulation zu überlassen. Ob diese Art der Behandlung berechtigt ist, muß die Erfahrung lehren.

3. Die Sklerodermie.

Auf dem großen Gebiete der Sklerodermie scheint besonders die Sklerodaktylie, die nach Cassirer außer der sklerodermatischen Veränderung und der sie häufig begleitenden entsprechenden Umwandlung der tiefer liegenden Weichteile (Sehnen, Fascien, Muskeln, Knochen, Gelenke usw.) auch erhebliche vasomotorische und trophische Störungen aufweist und zweifellos gewisse Beziehungen und Übergänge zum Raynaud hat, für die Operation in erster Linie in Frage zu kommen.

Horn berichtet über eine von Keppler operierte Sklerodermie bei einer 23jährigen Kranken, die seit 3 Jahren am linken Arm, seit $^1/_2$ Jahr am rechten Unterarm bestand. Die periarterielle Sympathektomie der linken Brachialis unterhalb der Achselhöhle hatte sehr guten Erfolg. Schon nach 14 Tagen gingen die trophischen Veränderungen zurück, die Haut wurde in verhältnismäßig kurzer Zeit wieder normal bis auf einen schmalen Hautbezirk über der Ulna, der teigige Schwellung und geringe Konsistenzvermehrung behielt. Auch die Haut an der Hand wurde deutlich weicher. Dann wurde der Zustand stationär. Über weitere Besserung oder Verschlimmerung ist nichts bekannt geworden.

Bei einer Sklerodermie sah Enderlen etwas Besserung. Brüning sah einen recht guten, auch über 1 Jahr anhaltenden Erfolg bei einer 57jährigen Kranken mit Sklerodermie und der 47jährigen Kranken mit der Mischung von Sklerodermie, Raynaud und Akroparästhesie, die schon S. 668 angeführt wurde.

Die Pathogenese der Sklerodermie ist ja unklar. Cassirer faßt sie am ehesten als Angiotrophoneurose auf, wohl mit Recht.

Auf Grund dieser Auffassung ist die Anwendung der periarteriellen Sympathektomie bei der Sklerodermie sicher berechtigt. Bei der Erfolglosigkeit der bisherigen Behandlung ist ein Versuch mit der Operation sogar geboten.

Horn hat, wie S. 631 ausgeführt, bei der Operation seiner Sklerodermie erhebliche periarterielle Veränderungen gefunden. Auch sonst sind pathologische Veränderungen aller drei Arterienwandschichten, im allgemeinen chronisch-entzündlicher Art, wiederholt bei der Sklerodermie gefunden worden, wie aus der Zusammenstellung bei Cassirer hervorgeht. Insbesondere die Adventitia scheint teilweise erheblich verändert zu sein.

Ganz abgesehen von der Beeinflussung der Angioneurose durch die periarterielle Sympathektomie halte ich die Beseitigung dieser chronisch entzündlichen perivasalen Bindegewebsbildung unter Umständen schon aus rein mechanischen Gründen für außerordentlich wertvoll.

Ich würde daher bei Sklerodaktylie zur möglichst ausgedehnten periarteriellen Sympathektomie an der Arterie des Obergliedes, eventuell auch noch an der Subclavia oder, bei der ausnahmsweisen Beteiligung der Beine, auch an der Iliaca raten.

Helfen diese Eingriffe nicht oder nicht genügend, oder sind von vornherein auch angiospastische Anfälle mit im Krankheitsbild, oder ist vollends auch das Gesicht sklerodermatisch verändert, so kämen die Operationen am Halssympathicus sehr stark in Frage, vor oder zugleich oder nach den peripheren Operationen, und am besten dann wohl in der Form der Brüningschen Kombination mit der periarteriellen Sympathektomie an der Subclavia.

4. Daß bei **Akroparästhesie** auch ein Versuch mit der periarteriellen Sympathektomie mindestens berechtigt ist, dürfte nach dem bisher Gesagten nicht zweifelhaft sein.

Auch Muller hält die Operation bei „Acrocyanose“ für indiziert, wenn die anderen Mittel versagen.

Leriche sah gute Erfolge bei Acroparästhesien nach Finger-, Hand- und Fußverletzungen.

5. Nach den in diesem Abschnitt besprochenen Gesichtspunkten müßte sich die eventuell in Frage kommende chirurgische Therapie auch anderer, seltener, hier nicht besonders aufgeführter, vasomotorisch-trophischer Neurosen richten.

c) Periarterielle Sympathektomie und organische Arterienerkrankungen.

Ist bei unseren derzeitigen Kenntnissen bei den Angioneurosen die Entscheidung leicht, ob man eine Sympathektomie machen soll oder nicht, so ist diese Entscheidung bei arteriosklerotischen oder endarteriitischen Ernährungsstörungen und Schmerzen viel schwieriger. Besonders schwierig ist die Beurteilung, ob man bei einer arteriosklerotischen Gangrän die periarterielle Sympathektomie ausführen soll oder

nicht. Daß man die mechanischen Folgen der Arteriosklerose im Gefäßinnern, z. B. endarteriitische oder thrombotische Verschlüsse durch die periarterielle Sympathektomie nicht beseitigen kann, bedarf keines besonderen Hinweises; aber es könnten als Ursache des die Gangrän oder ihre Vorstadien verursachenden völligen oder teilweisen Arterienverschlusses zu den mechanischen Veränderungen auch noch Arteriospasmen hinzukommen, die man möglicherweise durch die periarterielle Sympathektomie recht gut beeinflussen könnte. So muß die periarterielle Sympathektomie bei solchen Veränderungen mindestens erwägenswert erscheinen.

Zunächst die bisherigen Erfahrungen. Ein sicheres Urteil ist selbst an der Hand dieser Berichte schwierig, weil klinisch an sich schon die Differentialdiagnose zwischen Endarteriitis obliterans und Arteriosklerose der Gliedarterien und anderen verwandten Krankheiten nicht leicht ist, wohl auch zweifellos Übergänge vorhanden sind, und weil die Berichte die beiden Krankheiten vielfach nicht auseinanderhalten.

1. Arteriosklerotische Arterienveränderung.

Muller machte die periarterielle Sympathektomie bei einer schmerzhaften Zehengangrän infolge Arteriosklerose. Die Schmerzen verschwanden. Die für gangränös angesehenen Zehen wurden wieder gesund. Heilung noch nach 7 Monaten.

Brüning sah bei einer arteriosklerotischen Gangrän (66jähriger Mann) nach der periarteriellen Sympathektomie 6 Tage lang Verschlimmerung, dann plötzliche Besserung der Schmerzen und Rückgang der Gangrän bis auf eine kleine Stelle der Zehenkuppe, so daß der Mann wieder arbeitsfähig wurde.

Chaton hatte bei arteriosklerotischer Gangrän zum Teil gute Erfolge von der periarteriellen Sympathektomie.

Philipowicz sah nach der periarteriellen Sympathektomie bei arteriosklerotischem Arterienverschluß sofortige Besserung der Fußschmerzen, der Fuß wurde wärmer und weniger blau. Philipowicz ist ebenfalls der Ansicht, daß durch die Operation bei Arteriosklerose nur die spastisch-nervöse Komponente des angenommenen Arterienverschlusses beseitigt werden kann, daß diese aber auch bei schweren anatomischen Veränderungen doch noch mit wirksam sein könne.

Chastenet de Géry machte die periarterielle Sympathektomie an der Femoralis auf 3 cm bei einem 67jährigen Mann mit arteriosklerotischer Gangrän der 1., 4. und 5. Zehe und der benachbarten Teile des Fußes, die nicht fortschritt, rechtwinkliger Kniekontraktur und dauernden heftigen Schmerzen in Fuß und Bein. Die Schmerzen verschwanden vollständig, die Gangrän demarkierte sich und wurde einfach abgetragen. Die Heilung war nach 2 Jahren noch vollständig, die Schmerzen waren nicht wieder gekommen.

Handley hat seine Methode der Injektion von Alkohol in die Adventitia bei 2 Gangränfällen versucht; bei einer senilen Gangrän mit einem sehr bemerkenswerten Erfolg eines Rückganges der Gangrän und rascher Demarkation, Steigerung der Fußwärme. Sogar eine embolische Gangrän soll deutliche Besserung gezeigt haben.

Diesen Erfolgen stehen aber auch viele Mißerfolge gegenüber.

Hohlbaum beobachtete nach periarterieller Sympathektomie Fortschreiten einer arteriosklerotischen Gangrän. Auch Kümmell sah bei arteriosklerotischer Gangrän keinen Erfolg.

Matheis sah bei 2 Kranken mit beginnender arteriosklerotischer Gangrän von der periarteriellen Sympathektomie an der Femoralis anfangs einen günstigen Einfluß, aber nach 6 und 2 Wochen zunehmende Verschlechterung, die die Amputation nötig machte.

Bei drei älteren Leuten mit Gangrän sah Mühsam keine Besserung, nur einmal eine Schmerzabnahme.

Elving konnte bei beginnender Arteriosklerose eine Besserung des Kreislaufs im Capillargebiet feststellen. Bei hochgradiger Sklerose sah er dagegen keine Erfolge.

Jianu glaubt, daß er bei drei Kranken mit trockener Gangrän nach einer periarteriellen Sympathektomie an der Femoralis auf 15—20 cm und an der Profunda wegen der folgenden Gefäßlähmung weniger als sonst vom Unterschenkel amputieren mußte.

Chastenet de Géry beobachtete einen 63jährigen Mann, der an Pagetscher Ostitis deformans litt und eine linksseitige Hemiplegie ein halbes Jahr zuvor durchgemacht hatte. Jetzt litt er an einer trockenen Gangrän der 4 letzten Zehen und des Fußrückens infolge Arteriosklerose. Die Gangrän schritt weiter fort und machte heftige Schmerzen. Amputation an der Grenze des unteren Unterschenkelviertels. Tibialis antica blutete nicht, posterior tropfenweise, deshalb gleichzeitig periarterielle Sympathektomie an der Poplitea. Gute Heilung. Der Verfasser sieht den sekundären Brand als Folge eines länger dauernden, durch die Amputation ausgelösten arteriellen Spasmus an, der bei den schon vorher schlecht ernährten Geweben einen besonders ungünstigen Einfluß habe; deshalb sei die periarterielle Sympathektomie das richtige Mittel, um den sekundären Brand zu verhindern.

Benda hebt hervor, daß bei arteriosklerotischer Gangrän die kleinsten peripheren Arterien meist schon frühzeitig schwer anatomisch verändert sind, so daß eine Beeinflussung des Tonus kaum eine heilende Wirkung ausüben könne; die Kliniker müßten daher die angiospastischen Fälle auswählen.

Demnach kennen wir bei arteriosklerotischem Brand zweifellos einige gute, ja bemerkenswerte Dauererfolge, natürlich aber auch eine ganze Anzahl Mißerfolge.

2. Endarteriitis obliterans.

Halsted und Christopher erzielten mit der periarteriellen Sympathektomie ein ausgezeichnetes Resultat bei einer Endarteriitis obliterans am Bein mit zunehmenden Schmerzen und Parästhesien seit 6 Wochen und Erfolglosigkeit der verschiedensten anderen Behandlungsarten.

Callander hat 3 Kranke mit obliterierender Endarteriitis mit periarterieller Sympathektomie behandelt: eine Zehengangrän heilte aus, ein Kranker blieb ungebessert, ein Kranker starb an ascendierender Gangrän.

Guillemin hatte bei Endarteriitis obliterans einen Erfolg und einen Versager von der periarteriellen Sympathektomie.

Mühsam hat bei einem 26jährigen Kranken mit Endarteriitis beiderseits ohne Erfolg operiert, nur die Schmerzen verschwanden. Bei einer 23jährigen Kranken mit Endarteriitis luica stießen sich die gangränösen Zehen ab, die Wunden heilten.

Elving sah von der periarteriellen Sympathektomie bei obliterierender Endarteriitis zunächst eine Milderung der Symptome, aber keine Einwirkung von Bestand. Elving führt die Endarteriitis auf eine abnorm enge Gefäßanlage zurück.

Gilbert und Coury halten die periarterielle Sympathektomie bei der Endarteriitis obliterans der Ostjuden, einer typischen, genau charakterisierten Erkrankung, für nicht gerechtfertigt.

Muller sah bei zwei „Bürgerschen Krankheiten der russischen Juden“, d. h. dieser ebengenannten spontanen Endarteriitis obliterans besonderer Art, nur geringe Besserung durch die Sympathektomie.

Demnach sind bei den als Endarteriitis obliterans beschriebenen Krankheitszuständen die Erfolge eher schlechter als bei arteriosklerotischer Gangrän. Doch sind die Zahlen zu klein zu sicheren Schlüssen.

3. Pathogenetisch nicht genau bezeichnete Gangränfälle.

Callander hat drei Kranke mit spastischen Arterienveränderungen geheilt.
Seidel sah guten Erfolg bei einer angiospastischen Gangrän.

Calander beschreibt einen Kranken mit präseniler Gangrän, der vielleicht abnorme Angiospasmen zugrunde lagen; ein Bein und ein Unterarm waren schon amputiert. Seit etwa einem Monat fortschreitende, sehr schmerzhafte Gangrän am andern Arm; nach periarterieller Sympathektomie an der Brachialis auf 4 cm hörten die Schmerzen am gleichen Abend auf, die Gangrän schritt nicht weiter fort.

Muller hatte bei Fingergangrän mit Sympathektomie auf beiden Seiten Besserung, aber keine gleichmäßige erzielt.

Schamoff berichtet zunächst über 15 Kranke mit „spontaner" Gangrän, bei denen er die periarterielle Sympathektomie vorgenommen hatte; als Erfolg der Operation erzielte er Gefäßerweiterung, Besserung der Blutversorgung und Erhöhung des Blutdruckes, in einer Reihe von Fällen Reinigung und Vernarbung der nekrotisierten Teile. Er stellt einen eindrucksvollen Fall vor, bei dem die periarterielle Sympathektomie besser gewirkt habe, als die Venenunterbindung nach Oppel.

Später berichtet Schamoff nochmals, daß er bei 26 Kranken, bei denen mit einer Ausnahme der Puls in den Unterschenkelarterien, oft auch in der Poplitea fehlte, die periarterielle Sympathektomie ausgeführt habe: 11 mal entschiedene Besserung (bei 2 davon war die Femoralis bei der Operation obliteriert — im ganzen wurde dieser Befund 7 mal erhoben — dennoch Dauererfolg, bis zu 2 Jahren beobachtet), 9 mal kurzdauernde, 6 mal keine Besserung. — Am erfolgreichsten fand Schamoff die Operation bei den Formen, bei denen Lues, Flecktyphus und auch Arteriosklerose als Ursache in Frage kamen. — Er ist der Ansicht, daß besonders in den Anfangsstadien eine erhöhte Erregbarkeit der Vasoconstrictoren des kranken Gliedes vorliege.

Stradyn hat bei spontaner Gangrän und ihren Vorstadien die periarterielle Sympathektomie 14 mal, die periarterielle Sympathektomie in Verbindung mit der Venenunterbindung 6 mal angewandt. Er hält diese chirurgischen Eingriffe für eine kostbare Beihilfe der Therapie und lobt als vorteilhaftestes die Verbindung der periarteriellen Sympathektomie mit der Venenunterbindung.

Kagan hat unter 36 Gangränfällen die periarterielle Sympathektomie nur dreimal angewandt: 1 Heilung, 1 kurzdauernde Besserung, einmal Ausgang unbestimmt. Er hält die Venenunterbindung für besser.

Kubaschoff sah Erfolge bei Gangrän.

Jegorow hat die periarterielle Sympathektomie bei spontaner Gangrän 3 mal angewandt: 1 mal Verschlimmerung, 2 mal ohne Erfolg.

Zu dieser „spontanen Gangrän" s. unten.

Philipowicz berichtet von einem 27 jährigen Kranken, der links eine Spontangangrän gehabt hatte, die zur Oberschenkelamputation geführt hatte; rechts Fehlen des Dorsalispulses und außerordentliche Schmerzempfindlichkeit der Zehen und der Ferse. 8 Tage nach der periarteriellen Sympathektomie ließen die Schmerzen allmählich nach und waren in einer weiteren Woche völlig verschwunden, so daß der Mann nach 3 Wochen die Ferse wieder belastete. Auch in weiteren 4 Wochen keine Änderung. Weiterer Verlauf unbekannt.

Enderlen erzielte bei zwei Kranken mit Fußgangrän (Ursache nicht näher beschrieben) keinen Erfolg mit der periarteriellen Sympathektomie.

4. Intermittierendes Hinken.

Cassirer sah bei einem schweren Fall von intermittierendem Hinken mit beginnender Gangrän von der periarteriellen Sympathektomie einen sehr guten Erfolg. Die Operation hatte Borchard ausgeführt. Über die Dauer der Besserung ist nichts bekannt.

Auch Economo - Simons berichten über einen guten Erfolg der periarteriellen Sympathektomie bei intermittierendem Hinken; doch kamen nach einigen Wochen wieder Schmerzen, so daß über den Dauererfolg noch nichts zu sagen ist.

Meneau berichtet von einem völligen Versager bei intermittierendem Hinken, das durch einen Verschluß der Arteria iliaca communis bedingt war; dieser Mißerfolg ist bei dem ursächlichen Arterienverschluß selbstverständlich.

Auch Elving sah bei intermittierendem Hinken keinen Erfolg der periarteriellen Sympathektomie.

5. Zusammenfassender Überblick über die periarterielle Sympathektomie bei organischen Arterienerkrankungen.

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß klinisch die Arteriosklerose, die primäre und spezifische Endarteriitis obliterans und andere Arterienerkrankungen nicht scharf auseinandergehalten werden, so daß in dieser Hinsicht das Urteil von vornherein etwas unsicher ist.

In unseren Gegenden scheint es sich meist um Arteriosklerose oder Endarteriitis obliterans zu handeln, die klinisch kaum auseinandergehalten werden können. Daneben scheinen aber auch noch andere arteriogene Gangränursachen in Frage zu kommen (s. unseren eigenen Fall 1).

Vor allem gibt es aber im Osten, anscheinend besonders unter den Ostjuden (so sprechen Bürger, Muller, Gilbert und Coury direkt von einer „Erkrankung der Ostjuden") gewisse Gangränformen, die genetisch noch nicht geklärt sind. Der russische Chirurgenkongreß 1922 hat diesen Erkrankungen eine große Besprechung gewidmet, zu der Oppel, der diese „spontane" Gangrän als eine suprarenale bezeichnet und zu ihrer Behandlung die Entfernung der linken Nebenniere empfiehlt, das Einleitungsreferat gab. Bei diesen Formen sahen, wie oben ausgeführt, Schamoff und Stradyn von der periarteriellen Sympathektomie recht gute Erfolge.

Bei all diesen arteriogenen Erkrankungen handelt es sich wohl im wesentlichen um mechanische Verschlüsse, zu denen aber vielleicht Spasmen hinzutreten.

Da es sich oft um völlige mechanische Verschlüsse handelt, ist schon von vornherein zu erwarten, daß viele Berichte vorliegen, nach denen die periarterielle Sympathektomie nichts genützt hat. Weiter ist sicher anzunehmen, daß ein großer Teil schlechter Erfolge verschwiegen wurden und werden. Aber zweifellos ist auch eine Anzahl recht guter Erfolge berichtet worden.

Insbesondere beweisen mir drei eigene Beobachtungen, daß man mindestens bei präseniler, aber auch seniler Gangrän oder deren Vorboten (Schmerzen, Parästhesien u. a. m.) zur Vornahme der periarteriellen Sympathektomie nicht bloß berechtigt, sondern unter Umständen geradezu verpflichtet ist, wenn nicht ein mechanisch-arteriosklerotischer Verschluß sicher diagnostiziert werden kann.

Als ersten hierher gehörenden Fall beobachtete ich eine 58jährige Frau mit beginnender Gangrän der linken 5. und 4. Zehe. Blutdruck 185 mm Hg. Seit 2 Jahren zunehmende, seit 6 Wochen verstärkte, seit 8 Tagen unerträgliche Schmerzen in der linken 5. Zehe, fortschreitende Verfärbung der Zehe von Rot nach Blau, ohne Neigung zur Demarkation; leiseste Berührung außerordentlich schmerzhaft. Puls an Dors. ped. und Tib. post. deutlich fühlbar. Wassermann negativ. Alle Maßnahmen erfolglos. Deshalb Operation in örtlicher Betäubung: Art. femoralis von vorn verhältnismäßig zart, anscheinend mit der Umgebung wenig verwachsen; bei der zirkulären Freilegung stellt sich jedoch eine starke Verwachsung mit der Umgebung, besonders im hinteren Umfange, heraus. Nach der Sympathektomie auf etwa 6 cm Länge erweitert sich die Arterie allmählich und pulsiert viel besser.

Nach der Sympathektomie sofort schmerzlos, subjektives Wärmegefühl im Fuß, rasche Demarkation der trocken-nekrotischen oberflächlichen Haut der Kleinzehe. Auch nach 10 Monaten völlig schmerzfrei, Haut zart, normal.

Bald nach der Operation traten Kribbeln und bläuliche Verfärbung des 1. und 3. Fingers rechts, die schon vorher vorhanden gewesen waren, stärker in den Vordergrund. Wegen zunehmender Beschwerden 19. 4. 1923 Sympathektomie an der rechten Brachialis in der Oberarmmitte. Arterie zündholzdick, stark geschlängelt, periarterielles Geflecht fein und zart, wird auf 8 cm entfernt. Blutdruckveränderungen während der Operation unwesentlich. Die Beschwerden in den Fingern besserten sich, verschwanden aber nicht vollständig. Im Herbst 1923 ähnliche Beschwerden im rechten Fuß wie zu Beginn des Jahres im linken, nur nicht so heftig; auf periarterielle Sympathektomie an der Femoralis auch hier deutliche Besserung.

Bei dieser Kranken hätten wohl sicher alle Beobachter am ehesten eine Arteriosklerose als Ursache der peripheren Störungen angenommen. Nach dem makroskopischen Befund, soweit man dies an der Arterie von außen beurteilen konnte, erschienen die arteriosklerotischen Veränderungen jedoch gering; man hatte den Eindruck, daß es sich im wesentlichen um arteriospastische Zustände handelte.

Die neueren Auffassungen über essentiellen Hochdruck (vgl. z. B. Pal, Kylin u. a.) lassen es am wahrscheinlichsten erscheinen, daß bei dieser Kranken irgendwelche Ursachen (Menopause am ehesten) einen allgemeinen funktionellen Arteriospasmus auslösten und so die Blutdrucksteigerung und die schweren peripheren Erscheinungen herbeiführten. Bei dieser Auffassung ist die Wirkung der periarteriellen Sympathektomie wohl verständlich; es wäre ein schwerer Fehler gewesen, die Kranke nicht zu operieren und sie mit der Diagnose Arteriosklerose unbehandelt zu belassen.

Aber auch bei zwei anderen Kranken mit sicher arteriosklerotischen Veränderungen sahen wir recht gute Erfolge.

Ein 75jähriger Mann hatte an der 4. linken Zehe eine pfenniggroße Nekrose; Puls in Dorsalis pedis und Tibialis postica fehlten; Schmerzen beim Stehen und Gehen. Nach der Sympathektomie verschwanden die Schmerzen sofort, die demarkierte Nekrose fiel nach 11 Tagen ab, der Defekt war 16 Tage nach der Operation geheilt.

Ein 48jähriger Mann, dem schon 1916 der linke Oberschenkel amputiert worden war, bekam jetzt wieder Kribbeln im rechten Bein und Fuß, der kalt und pulslos war. Nach der periarteriellen Sympathektomie schmerzlos, Fuß warm, nach einigen Wochen beschwerdelos entlassen. Erfolg noch nach 4 Monaten unverändert gut.

Eine weitere femorale Sympathektomie bei einem etwa 60jährigen Mann, der einige Jahre nach einer Unterschenkelamputation wegen Fußgangrän im Unterschenkelstumpf heftige Schmerzen bekam, beeinflußte weder die Schmerzen noch konnte sie die Gangrän aufhalten.

Alles in allem muß man zu dem Schluß kommen, daß bei diesen arteriogenen Gangränformen und ihren Vorstadien die Differentialdiagnose der Arterienerkrankung, insbesondere auch in der Richtung, wieweit spastische Veränderungen mit in Betracht kommen, noch sehr unsicher ist, daß man insbesondere schwer mit unbedingter Sicherheit einen völligen

mechanischen Verschluß diagnostizieren kann. Mit Röntgenbild, Nitroglycin u. ä. und der Moszkowiczschen Probe gelingt dies wenigstens nicht. Ob Röntgenaufnahmen nach Injektion von 5—10 ccm 10—20%iger Strontiumbromatlösung (Berberich-Hirsch) uns ohne Gefahren weiter bringen werden, muß die Zukunft lehren.

Ich glaube daher, daß man auch bei seniler und präseniler Gangrän, vor allem bei arteriogener Gangrän Jugendlicher und ihren Vorstadien die periarterielle Sympathektomie versuchen sollte, wenn die Verhältnisse ein Abwarten mit der Amputation irgendwie gestatten, d. h. wenn keine schwere Entzündung vorliegt u. a. m.

Kreuter mahnt zwar bei arteriosklerotischer Gangrän zur Zurückhaltung auf Grund der S. 635 angeführten Beobachtung. Zweifellos wird man bei Arteriosklerose besonders schonend operieren müssen; vielleicht ist es auch ratsam, nur die Hälfte des Umfanges der Adventitia wegzunehmen.

Aber bei den mitgeteilten Erfolgen, bei der Unmöglichkeit, den Grad der arteriosklerotischen Veränderung genau feststellen zu können, wäre es, glaube ich, ein Fehler, wenn man den Kranken nicht die Möglichkeit der Besserung durch die periarterielle Sympathektomie zuteil werden ließe. Bei sicherer Asepsis, vorsichtigem Operieren ist eine Schädigung kaum möglich. Und wenn es nur gelingt, die Amputation hinauszuschieben oder tiefer zu legen, wäre doch oft ein Nutzen erzielt.

Über die Einwirkung der periarteriellen Sympathektomie auf Amputationshöhe, Amputationsverlauf u. a. m. müssen auch noch weitere Erfahrungen gesammelt werden.

Insbesondere angezeigt ist die Operation bei den prägangränösen Symptomen, Schmerzen, Parästhesien, intermittierendem Hinken u. ä.

Nach Zak entsteht ein Gefäßkrampf, wie er als Ursache des intermittierenden Hinkens angenommen wird, dann, wenn bei schlechter Durchblutung eine gewisse Zeit von der Muskulatur Arbeit geleistet wird, wobei die innere Ursache des Krampfes zunächst dahingestellt bleiben kann. Aber die Zaksche Feststellung macht es verständlich, daß die periarterielle Sympathektomie gerade bei intermittierendem Hinken sehr günstig wirkt, teils weil sie direkt den Einfluß der Vasoconstrictoren schwächt, teils weil sie indirekt eine Besserung der peripheren Blutversorgung zur Folge hat.

Die Beobachtung von Brüning spricht dafür, daß man bei Arteriosklerose und den verwandten Gefäßerkrankungen aber zuweilen Verschlimmerungen, wenigstens vorübergehende, erleben kann, vielleicht durch Arteriospasmen, wie Brüning meint. Dennoch hält Brüning die Operation für erlaubt, weil sie die Blutversorgung bessern könne durch Beseitigung der Gefäßspasmen und die Hyperämie, und weil sie zudem die Schmerzen bessere, obwohl zunächst auch eine Verschlimmerung eintreten könne.

Um die postoperative Arterienkontraktion, die aber bekanntlich gerade bei Arteriosklerose oft nicht oder nur in geringem Maße eintritt, auszuschalten, ist es ratsam, durch die S. 637 beschriebene Kneifreizung die Kontraktion nach Möglichkeit zu verhindern oder zu beseitigen.

Nützt die periarterielle Sympathektomie nichts, hat man im allgemeinen nichts geschadet. Man muß dann eben amputieren, bei Schmerzen den Nerven vereisen oder andere zweckmäßige Eingriffe vornehmen.

Als solche kommen außer der Nervenvereisung in Frage die Venenunterbindung an der Poplitea oder Femoralis, nach Stradyn besonders empfehlenswert in Verbindung mit der periarteriellen Sympathektomie, und vielleicht die Exstirpation der linken Nebenniere, die von Oppel empfohlen wurde, aber von vielen abgelehnt wird. Oppel hält die Epinephrektomie für besser als die periarterielle Sympathektomie: die letztere greife nur peripher an, die erstere wende sich an die Zentrale des tonisierenden sympathischen Einflusses.

Die Literaturdurchsicht ergibt jedenfalls, daß wir die Pflicht haben, sowohl in der differentiellen Diagnose wie auch in der differentiellen Therapie der arteriogenen, gangränösen und prägangränösen Zustände weiter zu arbeiten.

6. Embolische, diabetische Gangrän, traumatischer Arteriospasmus u. a. m.

Bei **embolischer Gangrän** ist die Sympathektomie natürlich zwecklos, wenn auch Handley einen Erfolg gesehen haben will. Hier ist früheste Diagnose und möglichst die operative Entfernung des Embolus nötig.

Bei der **diabetischen Gangrän** hält Brüning die Operation für kontraindiziert. Kümmell hat drei Kranke operiert, davon zwei erfolglos; bei einer dritten, die zugleich Arteriosklerose hatte, besserten sich die Schmerzen, die Demarkierung wurde deutlicher.

Nach Elving sind die Ergebnisse der bisherigen Versuche bei diabetischer Gangrän nicht zur Nachahmung zu empfehlen.

Ich möchte bei der diabetischen Gangrän auch zur größten Vorsicht mahnen. Immerhin ist, wenn nicht progressive Entzündungserscheinungen vorliegen, ein Versuch mit der Operation, in Kombination mit Insulinbehandlung, vielleicht doch erlaubt. Auf diesem Gebiete sind weitere Erfahrungen nötig, wie ja überhaupt wohl das Insulin für die Chirurgie des Diabetes von ganz besonderer Bedeutung sein wird.

Ob bei dem **traumatischen segmentären Arterienspasmus** die Operation empfohlen werden kann, müssen weitere Erfahrungen, auch bei den anderen Arterienkrankheiten lehren. Immerhin wäre ja der Eingriff leicht durchzuführen, da die Arterie bei bedrohlichen Erscheinungen doch freigelegt wird. Erlaubt ist der Eingriff jedenfalls.

Seifert hält es auch für möglich, daß bei Gefäßunterbindungen der Ausgang, ob Gangrän oder nicht, vielleicht dadurch beeinflußt werden könnte, ob man die Arterie mit Sympathicus auslöst und reseziert, oder nur unterbindet.

d) Periarterielle Sympathektomie und andere Gliedererkrankungen.

Außer den trophischen Störungen, bei denen vielleicht gewisse Sympathicusreflexe oder deren Lösung als Ursache der Wirkung der periarteriellen

Sympathektomie in Betracht kommen, außer den arteriogenen, insbesondere angiospastischen und angiotrophischen Erkrankungen kommt aber die periarterielle Sympathektomie auch noch zur Behandlung der verschiedensten anderen Erkrankungen der Haut, der Weichteile und Gelenke, vielleicht auch Knochen, an den Gliedern in Frage.

Ich glaube, daß bei diesen Erkrankungen die wesentliche Ursache der Wirkung der Operation die Hyperämie ist.

Leriche zieht als Ursache der Wirkung dabei auch reflektorische, sympathicogene Einwirkungen in Betracht; er führt in dieser Beziehung etwa folgendes aus:

Ähnlich wie an Amputationsstümpfen findet man auch nach der Vernarbung gewisser Quetschwunden des Gesichts und der Glieder trophische Störungen, wie Schmerzen, Geschwüre u. a. An den Gliedern erzielt man Heilungen durch Exstirpation der Narbe im gesunden, vielleicht auch durch die periarterielle Sympathektomie. Im Gesicht erzielt man Heilungen durch Sympathektomie am Hals. Ob als Ursache derartiger trophischer Störungen kleine Neurome im Bereiche der Narben vorliegen und auch in Frage kommen, wie Leriche es für möglich hält und einmal fand, muß noch näher festgestellt werden.

Ähnliche Störungen findet man nach Leriche auch nach stumpfen Quetschungen. Derartige Kranke hätten regelmäßig eine umschriebene Schmerzzone. Es wäre sonderbar, wenn man nicht durch Exstirpation der Schmerzzone die Heilung herbeiführen würde. Jedenfalls erreiche man die Heilung durch Resektion eines derartig verletzten Fingergliedes, aber auch durch periarterielle Sympathektomie.

Der zentrifugale Reflexweg bei diesen Erkrankungen gehe sicher über den Sympathicus. Die Frage der Nervenendigungen in Narben sei noch ungeklärt, aber lineare Narben seien selten die Ursache derartiger Störungen.

Ob diese Lerichesche Ansicht richtig ist oder falsch, ist in der einen und der anderen Richtung schwer zu beweisen.

Daß tatsächlich derartige Reflexwirkungen von Verletzungsstellen aus vorkommen und anscheinend als Ursache gewisser Störungen in Frage kommen können, sahen wir bei einer verzögerten Konsolidation des Unterschenkels (s. S. 685). Bei dieser muß es sich mit der Sicherheit eines Experiments um einen reflektorischen vasoconstrictorischen Zustand der Arterie gehandelt haben; dies geht hervor aus der unmittelbaren Änderung des Arterienumfanges, des Pulses und der Senfölreaktion im Anschluß an die periarterielle Sympathektomie.

Was dabei im einzelnen vor sich geht, wissen wir natürlich noch nicht. Man muß daher zunächst einfach die Tatsache hinnehmen, daß, wie von Nervennarben oder Neuromen, auch von anderen Verletzungsstellen, Narben, Geschwüren usw., ein Reiz und damit ein Reflexzustand ausgehen kann, der zu einer Gefäßverengerung führt. Außer unserer klaren Beobachtung an der verzögerten Konsolidation sprechen dafür verschiedene Beobachtungen über Verlangsamung der Gefäßreaktionen bei Beingeschwür und anderen Erkrankungen, die wir machten.

Allerdings geht eine derartige Reflexwirkung von Verletzungsstellen u. ä. sicher nicht sehr häufig aus. Wir haben eine ganze Anzahl Frakturen, Weichteilverletzungen, Osteomyelitiden, oberflächliche Geschwüre usw. darauf untersucht, ob am kranken Glied Veränderungen der Gefäßreaktionen gegenüber der gesunden Seite festzustellen waren. Wohl fanden sich gewisse Unterschiede in der Gefäßversorgung zwischen beiden Beinen nicht zu selten; jedoch trifft man schon beim Gesunden derartige Unterschiede; bei den kranken Gliedern gingen die Unterschiede über die schon normalerweise vorhandenen nicht hinaus. Vielmehr muß eine wesentliche und sicher nachweisbare derartige Änderung in der arteriellen Blutversorgung eines Gliedes im Gefolge von Knochenbrüchen, Verletzungen u. ä. eher als Ausnahme bezeichnet werden.

Man wird jedoch auf derartige wesentliche Unterschiede in der Gefäßversorgung verletzter Glieder achten müssen, um, wenn sie vorliegen und klinische Störungen verursachen, die periarterielle Sympathektomie auszuführen und so vielleicht die Gefäßversorgung bessern zu können.

Wie dem auch sei, die unzweifelhafte Hyperämie, die der Sympathektomie oft folgt, berechtigt an sich zu ihrer ausgedehnteren Anwendung auch bei nicht trophischen und nicht arteriogenen Gliederkrankungen. Die klinischen Erfolge werden die Berechtigung dieser erweiterten Indikation erweisen.

1. Granulationswunden.

Die periarterielle Sympathektomie kann einen sehr günstigen Einfluß auf die Vernarbung von schlecht heilenden Wunden ausüben. Schon Leriche berichtete darüber. Auch wir sahen einen auffallend günstigen Einfluß der periarteriellen Sympathektomie bei einem 23jährigen Manne mit einer Quetschwunde am rechten Unterschenkel, bei der die Kipplappenplastik mißlang, und bei einem 27jährigen Manne mit einer Riesenwunde am linken Unterschenkel nach Sequestrotomie wegen Osteomyelitis der Tibia. Beide Male reinigten sich die Wunden, denen vorher jede Heilungsneigung fehlte, sofort in auffallender Weise, verkleinerten sich oder konnten schnell der Transplantation unterworfen werden.

Besonders auffallend war dieser Wechsel des Zustandes der Wunde nach und infolge der periarteriellen Sympathektomie bei einem 16jährigen Jungen, der nach einer Sequestrotomie an der Tibia eine 8 : 18 cm große, spindelförmige, schmierig belegte, stark eiternde, übelriechende Wunde mit hypertrophischen Granulationen hatte. Am Tage nach der periarteriellen Sympathektomie waren die Granulationen frischrot, trocken, feinkörnig, flach, ohne Abscheidung, so daß schon am zweiten Tage nach der periarteriellen Sympathektomie die Wunde nach Thiersch transplantiert werden konnte, mit Erfolg.

Diese Erfolge der periarteriellen Sympathektomie waren außerordentlich auffallende. Man hatte den unmittelbaren Eindruck, daß man die „schlechte Heilhaut“ in eine gute verwandelt hatte. Ich werde den kleinen Eingriff bei derartigen schlechtheilenden Granulationswunden zunächst stets wieder zur Anwendung bringen.

2. Narbengeschwüre.

Wir sahen einen guten Erfolg bei zwei Geschwüren in einer 10 Jahre alten Brandnarbe am Unterschenkel eines 19jährigen Jungen. Die Geschwüre waren 2 Monate lang mit Bettruhe, Excision und Naht u. a. behandelt worden, ohne Erfolg. Auf periarterielle Sympathektomie heilte das kleinere Ulcus in 9 Tagen, das größere in 4 Wochen.

Bei einem 73jährigen Manne mit 6 : 4 cm großem Ulcus, in 40 Jahre alter Quetschungsnarbe an der Wade vor 6 Wochen entstanden, hatten wir von 2 Sympathektomien einen deutlichen, aber nur mäßigen Erfolg. Das Ulcus heilte nur langsam zu.

Bei einem 35jährigen Manne, Schußverletzung 1917, Schnittnarbe über die ganze Länge der Fibula mit einem 15 : 3 cm großen Narbengeschwür sahen wir keinen Erfolg von der periarteriellen Sympathektomie. Das Ulcus heilte erst nach Exstirpation der Fibula.

Als Unterstützungsmittel zur Heilung von Narbengeschwüren kann, meiner Ansicht nach, die Sympathektomie immer wieder herangezogen werden, besonders wenn noch trophische Veränderungen oder mangelhafte Gefäßversorgung nachweisbar sind. Auf sicheren Erfolg darf man aber nicht rechnen.

3. Decubitalgeschwüre.

Auf die Behandlung trophischer Decubitalulcera wurde schon S. 657 hingewiesen. Jenckel hatte bei einem Decubitus am Kreuzbein guten Erfolg von der Sympathektomie an der Iliaca communis. Es handelte sich um einen Kranken mit einer Poliomyelitis.

Ein abschließendes Urteil ist noch nicht möglich.

4. Das Ulcus cruris.

Beim Ulcus cruris varicosum glaubt Leriche, daß man in erster Linie die Saphena unterbinden und die Varicen beseitigen müsse, sonst bekomme man Rezidive. Das wird an sich richtig sein, man wird beim varicösen Ulcus stets zuerst an den Varicen operieren. Aber danach heilen durchaus nicht alle Beingeschwüre. Und ferner kommen als Ursache von Beingeschwüren nicht bloß Varicen, sondern auch alle möglichen anderen Störungen, insbesondere, wie Elösser jüngst hervorgehoben hat, auch arteriosklerotische, trophische, thrombophlebitische, traumatische und infektiöse Veränderungen in Frage.

Unsere Erfahrungen an etwa 15 Beingeschwüren der verschiedensten Art, von denen wir über 11 schon anderwärts berichteten, sind recht günstige. Nach der periarteriellen Sympathektomie reinigen sich die Geschwüre, werden überhäutet oder werden für Transplantation oder Pfropfung geeignet. Wenn auch Dauererfolge allein durch die periarterielle Sympathektomie selten sind, so unterstützt diese Operation die Geschwürheilung doch in ganz hervorragender Weise. Zudem kann man sie bequem gleichzeitig mit der Saphenaunterbindung (wegen der Infektionsgefahr von seiten der Lymphdrüsen nicht vom gleichen Schnitt aus!) oder anderen Eingriffen, wie Nervendehnung u. ä., am Bein verbinden.

Die Sympathektomie beim Beingeschwür bewegt sich hinsichtlich der Wirkungsart wohl in der gleichen Richtung wie die Dehnung oder Durchschneidung des Nervus saphenus, die bei dieser Krankheit wiederholt empfohlen wurde und auch zuweilen gute Erfolge bringt; die Sympathektomie stellt allerdings die viel sicherere Unterbrechung des (angenommenen) Reflexbogens dar als diese Nervenoperationen, nach deren Ausführung auch noch andere Reizleitungsmöglichkeiten vorliegen. Auch ließe sich eine Saphenusoperation sehr wohl mit der Sympathektomie verbinden.

Den Einfluß der Sympathektomie sah man auch an der Veränderung der Fauna der Geschwüre: Bei drei Kranken wuchsen von den Geschwüren vor der Operation auf Ascitesagarplatten vorwiegend Staphylococcus aureus, zum Teil albus, außerdem in geringer Anzahl grampositive Bacillen mit segmentiertem Bacillenleib und häufig kolbenförmigen Bacillenenden vom Aussehen der Diphtheriebacillen; sie gaben jedoch mit der Neißerfärbung nur in älterer, nicht in frischer Kultur Polkörnchenfärbung. Wahrscheinlich waren es Pseudodiphtheriebacillen. Rohde (Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 123, S. 132) hat diesen Bacillus als häufigen Geschwürsbewohner näher untersucht und nach einem Vorschlag von Neißer Bacillus dermophilus benannt. Zwei Tage nach der Sympathektomie waren, ohne Änderung der Verbandart, in Kulturen auf Ascitesagar diese Bacillen nicht mehr nachweisbar, auch die Menge der Staphylokokken hatte wesentlich abgenommen, soweit sich dies bei diesem Verfahren beurteilen läßt.

Guillemin hatte bei 5 Operationen wegen variköser Geschwüre 3 volle, 2 teilweise Erfolge.

Kümmell hat 4 Fälle operiert, 2 völlig geheilt, 2 gute Fortschritte erzielt.

Auch Haas und Kulenkampff berichten über gute Erfolge mit der periarteriellen Sympathektomie beim Ulcus cruris, ebenso Tietze.

Mühsam berichtet über 4 Beingeschwüre: Zwei wurden durch die Operation zunächst gebessert, dann trat ein Stillstand ein. Bei einem Mann mit gleichartigen Geschwüren beider Unterschenkel war die Heilungswirkung der Sympathektomie auf einer und die einer Umschneidung auf der anderen Seite gleich. Dagegen heilte von ganz gleichen, riesigen, ringförmigen Geschwüren beider Unterschenkel das auf der Seite der Sympathektomie wesentlich rascher als das auf der Seite einer Saphenaunterbindung.

Drevermann hat bei Ulcus cruris varicosum zuerst die Operation an den Varicen, dann die Sympathektomie gemacht, ohne merklichen Einfluß der letzteren auf die Heilung; dagegen verschwanden bei einzelnen Geschwüren mit starken Schmerzen die letzteren unmittelbar nach dem Eingriff.

Kreuter sah bei 13 Beingeschwüren rasche Reinigung, aber stets dann Stillstand und wiederholt Rezidive trotz Transplantation auf gute Granulationen.

Ich glaube doch, daß man die periarterielle Sympathektomie beim Ulcus cruris auch weiter anwenden sollte. Wohl kommt es, auch wenn anfangs ein deutlicher Heilungsschub vorhanden war, nach einigen Wochen zu einem Stillstand. Auch Rezidive kommen vor. Zuweilen kann dann eine zweite und dritte Sympathektomie mit Erfolg gemacht werden. Aber welches Mittel der Beingeschwürbehandlung hat nicht dieselben Mißerfolge aufzuweisen, wenn es überhaupt zur Heilung führt? Wenn man sich daher auf den Standpunkt stellt, daß die periarterielle Sympathektomie beim Beingeschwür eben auch nur einen weiteren Versuch zur Behandlung und Heilung darstellen kann, aber nie ein Allheilmittel

ist, wird man die Operation anwenden dürfen und auch die richtigen Indikationen zu ihrer Anwendung stellen.

5. Das Röntgengeschwür.

Gundermann hat 3 Röntgengeschwüre mit Sympathektomie behandelt. Sofort nach der Operation waren die Schmerzen, die bei zwei Fällen vorhanden waren, verschwunden, die Geschwüre begannen gut zu granulieren; soweit keine Nekrosen vorlagen, begann vom Rand her die Überhäutung. Die Heilungsdauer richtete sich nach der Menge des nicht lebensfähigen Gewebes, das zuerst abgestoßen werden mußte. Von den Geschwüren heilte eins nach 5 Monaten, die beiden anderen etwa nach $^{3}/_{4}$ Jahren, teilweise nach operativer Entfernung von Nekrosen und blieben, bei einer Beobachtung von mindestens mehreren Monaten, geheilt.

Zu erwähnen ist noch, daß Gundermann auch sah, daß Teleangiektasien, die sich infolge der Röntgenbestrahlung gebildet hatten, sich nach der periarteriellen Sympathektomie aufhellten bzw. verschwanden.

Auch Nägeli und Hoffmann berichten über eine deutliche Besserung eines Röntgen-Spätulcus; nach 4 Wochen trat Stillstand ein, so daß eine zweite Sympathektomie (die erste war an der Poplitea ausgeführt worden) in Betracht gezogen wurde.

Drevermann sah bei einem Röntgenulcus der Hand, das seit Monaten bestand, zwar die Schmerzen nach der Sympathektomie verschwinden, das Ulcus heilte aber nicht; die Beobachtung ist im Verhältnis zu den Erfahrungen Gundermanns zu kurz.

Uns fehlen eigene Erfahrungen. Doch wird man nach den Gundermannschen Erfolgen bei jedem Röntgengeschwür an den Gliedern die periarterielle Sympathektomie versuchsweise auf jeden Fall ausführen müssen.

6. Hautkrankheiten.

Bei Hautkrankheiten hatte Kümmell folgende Erfolge:

Eine Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica wurde durch periarterielle Sympathektomie an der rechten Brachialis und Femoralis rasch zum Rückgang gebracht, auch auf der nicht operierten Seite, auf der jedoch nach einigen Wochen ein Rezidiv eintrat, so daß auch hier die periarterielle Sympathektomie gemacht wurde.

Eine Hyperkeratose der linken Hand, die 11 Jahre bestanden hatte, begann 6 Wochen nach der Operation abzuheilen und war schließlich vollkommen verschwunden.

Ein schwieliges Ekzem schrumpfte sofort nach der periarteriellen Sympathektomie ab und war nach 8 Tagen geheilt.

Zwei Psoriasisfälle zeigten schon bald nach der Operation Heilungstendenz, ohne daß die Entwicklung schon abgeschlossen war; aber nach Beobachtungen an 6 Kranken sind Dauererfolge kaum zu erwarten.

Ein Pruritus wurde nicht beeinflußt.

Von rein theoretischen Beweggründen aus führt Kreibich aus dem Gebiete der Hautkrankheiten als weitere Indikationen an:

Das Pigmentsarkom von Kaposi, bei dem bisher keine Behandlungsart Dauererfolge hatte, kann, wenn es sich tatsächlich um ein angiotrophisches Granulom handelt, mit Aussicht auf Erfolg, sogar auch auf der anderen Seite, operiert werden.

Bei der Akrodermatitis atrophicans erwartet er, da es sich um eine paretische Hyperämie handelt, keinen so günstigen Erfolg wie bei arteriospastischen Zuständen. Zudem wäre eine Einwirkung auf bereits abgeschlossene atrophische Zustände nicht zu erhoffen, dagegen vielleicht doch ein Stehenbleiben oder die Verhinderung weiteren zentralen Fortschreitens.

Von weit größerem Interesse als bei den seltenen Angiospasmen werde der Einfluß der Hyperämie, die der Operation folgt, auf schon vorher aktiv hyperämische Prozesse sein. Als geeignet hält er hier manche chronische Ekzeme der Hände, Psoriasis der Handteller, die Keratodermia symmetrica (Besnier) u. a. m. Vielleicht würde die Hyperämie zuerst eine Verschlechterung verursachen; aber es sei dies auch nicht nötig. Denn wenn durch Unterbrechung des Reflexbogens die dilatatorischen Reize wegfallen, so könne die Dilatation vielleicht auch ganz verschwinden.

Auch Hyperhidrosis und Röntgenhand rechnet Kreibich zu den möglichen dermatologischen Indikationen.

Auf die Indikationen bei der Behandlung der Hauttuberkulose werden wir noch S. 686 zu sprechen kommen.

Über Sklerodermie und Angioneurosen s. S. 668ff.

Leriche führt unter den Indikationen aus dem Hautgebiet noch an Keratodermien, gewisse Nagelatrophien, gewisse Formen der Alopecie, auch manche blasenbildenden Hauterkrankungen.

Auf dem Gebiete der Hautkrankheiten fehlt bei den auffallend geringen Erfahrungen bis jetzt noch jede klare Indikation. Man wird die Operation gegebenenfalls, besonders bei Aussichtslosigkeit und Erfolglosigkeit anderer Behandlung, gerne bei den verschiedensten Erkrankungen ausführen dürfen, aber im sicheren Bewußtsein, daß wir uns noch durchaus im Stadium des Versuchs befinden. Von diesem Standpunkt aus wäre es sogar gut, die Operation häufiger als bisher zur Anwendung zu bringen, um so Erfahrungen zu sammeln und zu sicheren Indikationen zu kommen.

7. Varicen, Thrombosen, Elephantiasis.

Kümmell hat die periarterielle Sympathektomie auch bei Varicen versucht, um den Gefäßturgor zu bessern, ohne ein Urteil abgeben zu können.

Leriche hat bei einer alten Beinvenenthrombose operiert: Ein 26jähriger Mann, der mit 11 Jahren Typhus und eine linksseitige Beinthrombose durchgemacht hatte, bekam, obwohl er den ganzen Krieg ohne Beschwerden mitgemacht hatte, 1922 beim Gehen auf der Straße das Gefühl, daß ihn sein linkes Bein nicht mehr tragen könne; zugleich hatte er einen lebhaften Schmerz im Bein. Das linke Bein ist 3 cm stärker und fester als das rechte, deutlicher Kollateralkreislauf. Periarterielle Sympathektomie und Resektion der Vena femoralis auf 2 cm: rasche Besserung der Beschwerden; nach 4 Monaten fast kein Schmerz und kein Versagen des Beines mehr; objektiv keine Änderung des Zustands.

Bei einer Elephantiasis ging die vorher unbeeinflußte Schwellung des Beins zurück, desgleichen bei einem chronischen Ödem. Beide Beobachtungen stammen von Kümmell.

Auch auf diesem Gebiete befinden wir uns noch durchaus im Versuchsstadium. Ob die Operation sich bei diesen Krankheiten erfolgreich erweisen wird, muß die Zukunft lehren; bei Varicen an sich wohl kaum, höchstens bei Ernährungsstörungen dabei (Geschwüren, Ekzem u. ä.). Über Elephantiasis läßt sich noch kein Urteil abgeben. Der Lerichesche Erfolg bei der Thrombose ist beachtenswert.

Über trophische Ödeme s. S. 661.

8. Verzögerte Konsolidation von Knochenbrüchen.

Einen recht bemerkenswerten Erfolg hat uns die Operation bei der verzögerten Konsolidation einer Unterschenkelfraktur gebracht:

23jähriger Mann. 13. 10. 1922 Bruch des linken Unterschenkels. Blutige Reposition. Nach 5 Wochen 2 cm Verkürzung, deshalb Nagelextension. Dann Gipsverband, zuerst im Liegen, dann zum Festtreten für 4 Wochen Gehgips, alles ohne Erfolg. Deshalb 24. 1. 1923 Sympathektomie: Femoralis etwa zündholzdick, pulsiert kaum. Adventitia gerötet, leicht abziehbar. Etwa $^1/_4$ Stunde danach werden zunächst einzelne Arterienstellen zirkulär weiter, so daß die Arterie perlschnurähnlich aussieht. Kneift man die engen Zwischenräume mit der Pinzette, werden sie sofort weiter. Arterie insgesamt auf 14 cm freigelegt. Überall ist sie anfangs zündholzdick, wird nach Entfernung des überall zarten periarteriellen Geflechts schließlich bleistiftdick und pulsiert dann deutlich. Nach der Sympathektomie wieder Gipsverband. Nach 14 Tagen Bruchenden kaum mehr verschieblich; erneuter Gips; nach 8 Tagen federn die Bruchenden nur noch leicht; im rechten Bein Andeutung von Callusbildung. Neuer Gips. Nach 8 Tagen wieder etwas loser. Gehgips. Am 7. 3. 1923 (nach 6 Wochen) Bruch fest geheilt.

Wenn es sich beim Festwerden eines verzögert heilenden Knochenbruchs auch um vielseitige, im einzelnen recht schwer zu beurteilende Vorgänge handelt, so war doch das Einsetzen der Knochenfestigung unmittelbar im Anschluß an die Operation so auffallend, daß man einen ursächlichen Zusammenhang kaum ganz ausschließen kann. Zudem war der verzögert geheilte Knochenbruch 6 Wochen nach der Operation, d. h. in der für einen Unterschenkelbruch normalen Zeit, fest geheilt, so daß man auch von diesem Gesichtspunkt aus annehmen muß, daß Operation und Festigungsbeginn mindestens zusammenfallen. Der Umschwung der sichtbaren Arterienweite und Pulsation mit dem Augenblick der Operation, die Änderung in der arteriellen Versorgung des peripheren Gliedteils lassen den ursächlichen Zusammenhang zwischen Operation und Festwerden des Knochens auch durchaus verständlich erscheinen.

Ich würde daher bei ähnlichen Fällen von verzögerter Konsolidation die einfache Operation stets wieder in Erwägung ziehen. Ein endgültiges Urteil über den Wert der periarteriellen Sympathektomie gerade bei diesem Leiden muß natürlich abgewartet werden. Jedenfalls kann die Operation eine arterielle Hyperämie herbeiführen, während

die bisherigen Methoden diese nur indirekt (Einspritzung von Jodtinktur, Blut u. a. m.) zu erzielen suchten oder sich mit einer venösen Hyperämie durch Stauung (Dumreicher, Helferich, Bier) begnügten.

9. Chronischer Gelenkrheumatismus.

Leriche rät zur Operation beim chronischen Gelenkrheumatismus in den Stadien der schmerzhaften Contractur, da die periarterielle Sympathektomie die Blutversorgung des Bindegewebes ändere und so vielleicht das Entstehen von Contracturen verhindere. Er rät zur Operation, insbesondere bei solchen chronischen Arthritiden, die mit Atrophie der Haut und vasomotorischen Störungen einhergehen.

Nähere Erfahrungen führt Leriche nicht an. Auch von anderer Seite ist nichts bekannt geworden.

Immerhin kann man bei hierher gehörenden Erkrankungen die Operation im Auge behalten.

10. Gelenk-, Haut- und andere Tuberkulosen.

Gundermann hat bei einer Ellbogen- und drei Fußgelenkstuberkulosen an der Hauptarterie oberhalb die periarterielle Sympathektomie ausgeführt. Alle vier Tuberkulosen waren schwer, ja aussichtslos, man hätte sonst die Füße amputieren bzw. den Ellbogen resezieren müssen. Drei Operationen liegen 4—6 Monate zurück, sie brachten eine so wesentliche Besserung, daß ein verstümmelnder Eingriff nicht mehr in Frage gezogen wurde. Beim vierten, erst vor 2 Monaten operierten Kranken war die Besserung nicht so augenfällig.

Gundermann empfiehlt, das Verfahren bei verzweifelten Fällen von Tuberkulose zu versuchen, ehe man sich zu chirurgischen Eingriffen entschließt.

Auch Florescu (Klausenburg) empfiehlt die periarterielle Sympathektomie zur Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose als Maßnahme, die im Sinne der Bierschen Stauungshyperämie wirken solle. Näheres ist nicht bekannt geworden.

Ich sah bei einer Hauttuberkulose des linken Fußes (Lupus verrucosus und exulcerans) auch eine außerordentlich günstige Einwirkung. Die Erkrankung bestand seit 2 Jahren, ohne wesentlichen Behandlungserfolg. Seit 5 Wochen am äußeren Fußrand über dem 5. Metatarsus ein 4 : 2 cm großes Ulcus, dessen Heilung trotz Röntgen, dreiwöchiger Bettruhe und anderer entsprechender Behandlung auch nicht den geringsten Fortschritt machte. Das Geschwür reinigte sich nach der periarteriellen Sympathektomie sofort, war 8 Tage nach der Operation nur noch etwa pfennigstückgroß, 15 Tage nach der Operation nur noch etwa linsengroß. Dann Heilungspause und leichte Vergrößerung. Unter dünnprozentiger Pyrogallolsalbe in weiteren 11 Tagen völlige Heilung. Zugleich wurden auch die verrucösen Stellen erheblich gebessert, so daß der Zustand des Fußes besser war als je in den letzten zwei Jahren.

Aus diesen Beobachtungen muß man den Schluß ziehen, daß die periarterielle Sympathektomie bei der konservativen Behandlung von

Tuberkulosen der Haut, Weichteile, Knochen und Gelenke ein sehr wertvolles Hilfs- und Unterstützungsmittel der Behandlung bilden kann und besonders bei denjenigen für die konservative Behandlung geeigneten Kranken in Erwägung gezogen werden sollte, deren Erkrankung schwer oder gegen die üblichen Behandlungsmethoden refraktär ist.

Gundermann vergleicht die günstige Wirkung der periarteriellen Sympathektomie mit der der Hochgebirgssonne.

Zu einem endgültigen Urteil sind weitere Erfahrungen nötig.

e) Allgemeine Schlüsse.

1. Dauererfolge.

Leriche berichtet über ein trophisches Geschwür des Fußes nach Ischiadicuslähmung, dessen Heilung $3^1/_2$ Jahre lang beobachtet wurde; der Fuß war stets warm, frei von Ödem und Cyanose, obwohl der Verletzte Feldarbeit verrichtete und die Ischiadicuslähmung weiter bestand.

Leriche sah bei einem Stumpfulcus Heilung noch nach 2 Jahren.

Brüning berichtet von über einjähriger völliger Heilung bei einer Mischung von Raynaud, Sklerodermie und Akroparästhesie. Haut völlig normal, Nägel tadellos gewachsen, Hand nie wieder cyanotisch noch kalt, völlig schmerzlos.

Desgleichen ist eine Sklerodermie mit schmerzhaften Gefäßspasmen (Kälte und Cyanose der Hand), die Brüning operiert hatte, seit über 1 Jahr geheilt. Hand und Finger bedeutend schlanker und wesentlich besser beweglich.

So sind trotz der kurzen Zeit, seit der die Operation angewandt wird, immerhin einige Erfolge von längerer Dauer bekannt geworden.

Jedoch sind Dauererfolge mit der periarteriellen Sympathektomie sicher nicht regelmäßig zu erzielen, weil ihre heilungsfördernde Wirkung vielfach zusammen mit dem oben beschriebenen Verschwinden der Gefäßreaktionen aufhört. Sie wird also dann am ehesten eine Dauerheilung herbeiführen können, wenn einerseits die Hyperämie der ersten Wochen zur Heilung der entsprechenden trophischen Veränderungen führt, andererseits gleichzeitig die ursächliche Erkrankung, sei es unter dem Einfluß der periarteriellen Sympathektomie, sei es spontan ausheilt.

Im übrigen kann die günstige Anfangswirkung der periarteriellen Sympathektomie durch eine ein- oder mehrfache Wiederholung der Operation an anderen Stellen derselben Arterie zeitlich verlängert werden, ein Verfahren, das Makai und uns recht gute Erfolge gebracht hat, und das ich gegebenenfalls zur Nachahmung empfehlen möchte.

2. Ursache der klinischen Erfolge der periarteriellen Sympathektomie.

Leriche und Brüning sind der Ansicht, daß die Ursache der Wirkung eine reflektorische Vasodilatation mit folgender Hyperämie sei.

Kümmell hält die Hyperämie für die Hauptursache der Wirkung, glaubt aber, daß auch noch andere Funktionen des sympathischen Systems

in Frage kommen, was er aus der Besserung von Schmerzen, dem Einfluß der Sympathektomie an einem Glied auch auf das andere nicht operierte Glied schließt.

Kreibich ist der bestimmten Ansicht, daß die Operation durch Eingriff am Nervensystem wirke. Er hält den Schluß für berechtigt, daß Veränderungen in der Peripherie, die durch die Operation zur Heilung kommen, auch durch Nerveneinfluß entstanden seien. Auch Entzündungen rechnet er in gewisser Hinsicht zu den letzteren.

Auch Forster hebt hervor, daß wir über die inneren Ursachen der Sympathektomiewirkung nichts Bestimmtes wissen. Es könne sich nicht lediglich um die Beseitigung eines Spasmus handeln, da die Gefäße ja auch nach der Operation noch auf Reize ansprechen, sich erweitern und verengern.

Simeoni hält die Operation klinisch nicht für wertlos, aber glaubt, daß die klinischen Heilwirkungen nicht allein durch die Trennung der Sympathicusfasern, sondern auch durch andere Umstände bedingt seien, ohne sich genauer auszudrücken.

Zweifellos kann aber die Wirkung der Sympathektomie nicht, wie Kreuter glaubt, auf die durch die Operation erzwungene Bettruhe, sondern muß doch auf den „geheimnisvollen Sympathicus" zurückgeführt werden. Das beweisen solche Fälle, bei denen Geschwüre u. a. durch eine andere Operation am selben Glied gar nicht beeinflußt wurden, dagegen nach einer Sympathektomie sofort heilten.

Dieselben klinischen Tatsachen, abgesehen von den experimentellen Ergebnissen und den objektiven Messungen, sprechen auch bestimmt gegen die auch zuweilen geäußerte Auffassung, daß einfach der operative Eingriff an dem betreffenden Glied die beobachtete periphere Wirkung auslöse (s. auch S. 653).

Dieselben Gründe sprechen gegen die Ansicht von Báron, daß zur günstigen Wirkung der Sympathektomie beitrage erstens Autosuggestion des Arztes und Kranken, zweitens die Bettruhe, drittens eine Proteinkörperwirkung.

Zusammenfassend muß man, glaube ich, sagen: Die vielfach günstige Wirkung der periarteriellen Sympathektomie ist in erster Linie eine Folge der durch sie erzeugten Hyperämie, deren innere Ursache nicht völlig geklärt ist (s. S. 643ff.). Daneben kommen wohl auch gewisse reflektorische oder reflexaufhebende Wirkungen in Frage, wie z. B. aus unserer Beobachtung über die verzögerte Konsolidation hervorgeht. Sicheres darüber können wir jedoch zur Zeit noch nicht sagen.

3. Ursache der Mißerfolge.

Leriche hebt hervor, daß man zuweilen Versager hat, während derselbe Eingriff bei ähnlichen Fällen zur Heilung führt. Diese Ungleichheit der Erfolge dürfe von dieser Chirurgie nicht abhalten. Die Mißerfolge seien genügend erklärt durch die Unsicherheit in der Beurteilung, welche Fälle für die Operation geeignet sind; außerdem müsse man sich an die richtige Gefäßstelle halten, und der Eingriff müsse von der richtigen Reaktion gefolgt sein.

Brüning glaubt, daß die Mißerfolge bedingt seien durch unvollständige Ablösung der Adventitia, ungenügende Ausdehnung, ungenügende Höhe der Operation am Arterienrohr. Den Grund für die Ursache der mangelhaften Wirkung einer ungenügenden Ausdehnung der Operation sieht Brüning, wohl mit Recht, darin, daß bei größerer Ausdehnung eine größere Zahl von an die Arterie herantretenden Nerven entfernt werden. Weiter komme als Grund der Mißerfolge falsche Indikation in Frage. Aber eine ganze Anzahl von Mißerfolgen sei unerklärlich.

Mühsam glaubt, daß die Unsicherheit und Unregelmäßigkeit der Erfolge bedingt sei darin, daß wir noch keine sichere Indikationsstellung haben.

Seifert bespricht als mögliche Ursache der verschiedenen Erfolge der periarteriellen Sympathektomie Verschiedenheiten der Technik (verschiedene Länge der weggenommenen Adventitiamanschette, ungenügende Freilegung der Media) und zieht in diesem Zusammenhang als sicher radikale Sympathektomie die Durchtrennung der Arterie, vielleicht einschließlich der ganzen Scheide in Betracht, ohne sich aber dafür auszusprechen.

Polenoff ist der Ansicht, daß die periarterielle Sympathektomie mitunter zu Mißerfolgen und Rezidiven führen müsse dann, wenn das Irritationsmoment im sympathischen Gefäßnervensystem, das sie gewöhnlich beseitige, zu groß sei, oder wenn noch andere Reizungsmomente der reflektorischen Bahnen vorliegen.

Makai ist auf Grund der S. 667 angeführten Beobachtung bei der Poliomyelitis der Ansicht, daß als Grund für die Rückfälle keine Kollateralbahnen angeschuldigt werden können.

Bei unseren Fällen scheidet als Grund der ungleichmäßigen Erfolge ungleichmäßige Technik aus, da alle Kranke von demselben Operateur in der gleichen Art und Weise operiert wurden. Auch ungenügende Ausdehnung kommt bei unseren Kranken nicht in Frage. Dagegen besteht sehr wohl die Möglichkeit, daß die unwirksamen Operationen stattfanden an Arterienstellen, die unterhalb der Einwirkungsstelle des vasoconstrictorischen Reizes lagen, daß demnach zu tief operiert wurde. In dieser Annahme bestärkt mich die Beobachtung an der Arteria brachialis der Kranken mit dem essentiellen Hochdruck, die ganz dünn, durch die Operation in der Oberarmmitte in keiner Weise beeinflußt wurde, anscheinend, weil die vasoconstrictorische Wirkung höher oben ausgelöst wurde.

Das Ausbleiben der reaktiven operativen Arterienkontraktion als Ursache der Mißerfolge, wie es Leriche anführt, anzunehmen, ist nicht angängig: Wir haben bei völligem Ausbleiben der Reaktion dennoch sehr gute Wirkungen gesehen (s. S. 636/637).

Klug kann bei sehr beschränkter Indikationsstellung und saubertster Technik die von anderer Seite der periarteriellen Sympathektomie nachgerühmten Erfolge nicht bestätigen. Wohl trete bei allen Fällen in der ersten Zeit nach der Operation eine Hyperämie ein, aber bald kehren die früheren Störungen wieder. Die Capillardilatation und -kontraktion werde durch die Operation keinesfalls beeinflußt. So scheine die Automatie der Capillaren und ihr enger Zusammenhang mit dem geschädigten Gewebe die Schuld an den Mißerfolgen zu tragen.

Auch hier müssen wir somit zu dem Schluß kommen, daß wir über die Ursache der Mißerfolge noch recht wenig Bestimmtes wissen. Wohl kommen in Frage ungenügende Technik, ungenügende Ausdehnung der Operation am Arterienrohr, unrichtige Arterienstelle, Verschiedenheit des Verlaufs der sympathischen Bahnen. Aber sicher gibt es auch eine ganze Reihe völlig unerklärlicher Mißerfolge.

Für die Schwierigkeiten in der Erklärung der Rückfälle muß auch noch berücksichtigt werden, daß wir über die sympathischen Kollateralbahnen wenig, über die Degeneration und Regeneration der sympathischen Gefäßnerven fast nichts wissen.

Nach Langley hat Tucket beim Kaninchen Regeneration der vorderen Bündel des oberen Halsganglions 259 Tage nach dessen Durchschneidung beobachtet. Langley selbst sah denselben Vorgang 133 Tage nach der Durchschneidung.

Wojciechowski fand in 30 Versuchen beim Kaninchen 3—200 Tage nach der periarteriellen Sympathektomie an Carotis und Femoralis weder ober- noch unterhalb eine Degeneration von Gefäßnerven. In der zweiten Woche wuchsen von beiden Seiten, insbesondere von der proximalen her, neue Gefäßnerven aus, die einmal nach 50, einmal nach 90 Tagen zu einer völligen Regeneration führten, während bei allen anderen Tieren die Regeneration mehr oder weniger unvollkommen blieb.

In der Umgebung des Gefäßes bildeten sich rasch Verklebungen, in der zweiten Woche Bindegewebe, das sich rasch in festes Narbengewebe umwandelte, das das Gefäß wie in eine starre Scheide einbettete und so anscheinend die Blutzufuhr zur Peripherie verminderte.

Diese Verhältnisse der Regeneration und der Narbenbildung sind vielleicht in der Lage, manchen Mißerfolg und manche Rückfälle nach ursprünglicher Besserung zu erklären. Dazu kommt noch die Möglichkeit von Kollateralbahnen über spinale Nerven oder höher abgehende Gefäße und die Herstellung einer peripheren Automatie.

4. Fernwirkungen der periarteriellen Sympathektomie.

Ein eigenartiger Vorgang bedarf noch besonderer Erwähnung: Von verschiedenen Chirurgen wurde die Beobachtung gemacht, daß bei beiderseitigen Erkrankungen die Sympathektomie auf einer Seite auch die Störungen auf der anderen zur Besserung oder Heilung brachte. Stieda sah dies bei Raynaud, Kümmell bei trophischen Geschwüren infolge Taboparalyse, beide Male am anderseitigen Gliede, Stahl bei einem Raynaud am anderen Arm und im Gesicht. Hofmann berichtet, daß nach einer Sympathektomie an der Poplitea wegen Röntgenulcus sich eine sklerodermieartige Veränderung am anderen Unterschenkel weitgehend besserte, wenn diese Besserung nicht, wie Schreus vermutet, durch eine gleichzeitig ausgeführte Probeexcision mit Fascieneröffnung herbeigeführt wurde.

Molotkoff sah einen entsprechenden Vorgang bei beiderseitigen Erfrierungsgeschwüren nach einer Neurotomie auf der schwerer erkrankten Seite; danach heilten auch die Geschwüre auf der nicht operierten Seite.

Diese Tatsachen sind schwer zu erklären. Molotkoff nimmt besondere trophische Nervenapparate und intramedulläre Anastomosen zwischen diesen trophischen Zentren beider Seiten an.

Für einen verwandten Vorgang, nämlich die Heilung eines Decubitus in der Glutäalgegend nach Sympathektomie an der Femoralis nimmt Brüning die Herabsetzung des Gefäßtonus im ganzen Bereich des betreffenden Gliedes als Ursache an, ob mit Recht oder Unrecht, sei dahingestellt. Jedenfalls tritt diese Tonusänderung nicht regelmäßig ein. Wir sahen bei einem jeder Behandlung trotzenden, talergroßen Decubitus der Kreuzbeingegend nicht den geringsten Einfluß der hohen Sympathektomie an beiden Femorales. (52jährige Frau, die infolge Lues cerebri einige Wochen vorher eine Apoplexie erlitten hatte.)

Brünings Beobachtung ist folgende: Bei einem 26jährigen Mann mit einer Schußverletzung der Cauda equina (1916) bestand seit 1918 ein trophisches Geschwür an der rechten Ferse mit heftigen Schmerzen und ein großer Decubitus auf der rechten Gesäßhälfte. Durch die periarterielle Sympathektomie, an der rechten Arteria femoralis verschwanden die Schmerzen völlig, das Fersenulcus heilte in 20 Tagen, der Decubitus in 6 Wochen.

Ob die Auffassung von Brüning, daß durch die Sympathektomie der gesteigerte Tonus im ganzen Glied herabgesetzt werde, richtig ist oder nicht, lasse ich dahingestellt. Jedenfalls reicht man mit dieser Erklärung nicht aus, wenn die Sympathektomie auf viel weiter entfernt liegende Teile wie andere Glieder Wirkungen ausüben soll. Ob diese Fernwirkungen reflektorisch oder durch Stoffwechseländerungen oder anderweitig bedingt sind, ist für uns nicht zu entscheiden.

Stahl glaubt, daß durch den örtlichen Eingriff an einem Gefäß ein erhöhter Tonus im ganzen System herabgesetzt werde.

Die Möglichkeit einer Fernwirkung auf dieselbe, aber auch auf die andere Körperseite infolge der Unterbrechung des sensiblen, afferenten Schenkels des Reflexbogens zog Kreibich in Betracht, schon ehe er von der Tatsächlichkeit einer solchen Wirkung etwas wußte. Er tat dies, da die umgekehrte Reflexwirkung ihm schon von einigen klinischen Beobachtungen her bekannt war.

So berichtet Kreibich über folgende Fernwirkungen von Wunden u. ä. auf dieselbe Körperseite:

Nach umschriebener Verbrennung sah Kreibich selbst eine halbseitige Cutis anserina, solange die Brandwunde offen war; sie verschwand, als sich die Wunde schloß. Sobotka sah eine halbseitige Cutis anserina von einem Narbenkeloid am Bauche ausgehen. v. Tschermak sah einen Zoster proximal von einer Ulnarisverletzung. Nach einem Plexus-Brachialisschuß verschwand eine Psoriasis der gleichen Körperhälfte.

An Beispielen für die Einwirkung der Erkrankung einer Seite auf den anderen Arm oder das andere Bein führt Kreibich folgende an: Weir-Mitchell sah nach Verletzungen eines Armes Hautveränderungen an beiden Armen. Kreibich selbst sah bei Reizung zwischen Hohlhand und Achsel der einen Seite ein Erythem von der Achsel bis zur Hohlhand auch auf der anderen Seite. Lier sah nach Nervenschuß zunächst einen Zoster im betroffenen Arm, später auch einen Zoster im anderen Arm. Wälsch

beobachtete Verschwinden der Warzen auf beiden Händen, wenn die Warzen der einen Hand gekratzt und geätzt worden waren.

Diese interessanten Tatsachen können wir nur feststellen, aber höchstens in hypothetischer Weise erklären.

5. Periarterielle Sympathektomie und Sensibilität.

Besonderer Erwähnung bedürfen die Beobachtungen, daß nach der periarteriellen Sympathektomie Schmerzen verschwunden sind.

Bei den prägangränösen Schmerzen kehrt diese Beobachtung immer wieder. Ich sah derartige Schmerzen in ganz auffallender Weise verschwinden bei der 59jährigen Kranken und dem 48jährigen Manne, die oben angeführt wurden. Bei derartigen Zuständen ist es wohl am ehesten die Besserung der Blutversorgung, welche die Schmerzen beseitigt oder bessert.

Dasselbe ist wohl die Ursache der Schmerzbeseitigung bei schmerzhaften Geschwüren, vielleicht auch bei der Kausalgie. Doch werden bei der letzteren in erster Linie auch reflektorische Einflüsse als Ursache angenommen, die durch die periarterielle Sympathektomie unterbrochen werden.

Kümmell sah bei einer Tabes die lancinierenden Schmerzen in beiden Beinen nach beiderseitiger Sympathektomie an der Femoralis verschwinden. Er hält es für besonders auffällig, daß das Schmerzgefühl, als dessen Träger die spinalen gemischten Nerven gelten, durch Beseitigung eines Teiles des Sympathicus beeinflußt wurde.

Drevermann, der bei einem Ulcus cruris die Schmerzen in besonders auffallender Weise verschwinden sah, nimmt als Schmerzursache einen Angiospasmus der kleinen Arterien an, der durch die periarterielle Sympathektomie beseitigt würde.

Hahn sah bei verschiedenen Erkrankungen den Hauptertolg der Operation in der Beseitigung oder Besserung der Schmerzen.

Gundermann sah bei zwei Röntgengeschwüren die Schmerzen sofort verschwinden und glaubt, daß wohl mit den Gefäßen Nervenbahnen verlaufen, die den Entzündungs- und Gelenkschmerz vermitteln. Er hält es aber für nötig, genauere Untersuchungen über die Art der Gefäßsensibilität zu sammeln, und glaubt am Schluß der Arbeit, daß die wesentlich günstigeren Ernährungs- und Zirkulationsbedingungen infolge Aufhebung der Vasoconstrictorensperre die Schuld an der Besserung tragen.

Auf der anderen Seite wurde schon eine Besserung der peripheren Sensibilität durch die periarterielle Sympathektomie beobachtet.

Schon Claude Bernard hatte gefunden, daß nach Entfernung des oberen Halsganglion die zugehörige Gesichtshälfte hyperästhetisch wurde.

Leriche sah bei einem Armplexusschuß, der am 28. 3. 1915 genäht worden war, nach der periarteriellen Sympathektomie am 17. 4. 1916 Wiederkehr des Gefühls in den Fingern, ohne daß er aus dieser einen Beobachtung irgendwelche Schlüsse ziehen wollte.

Wir selbst haben die Besserung der Sensibilität in außerordentlich eindrucksvoller Weise bei einem 21jährigen Kranken gesehen: Durch Autounfall am 10. 8. 1923 stumpfe Oberschenkelquetschung mit Ischiadicuslähmung durch Quetschung des Nerven. Auf konservative Behandlung keine Besserung, deshalb 4. 10. 1923 Neurolyse, die auffallend geringe Nervenverände-

rungen aufdeckte. Auch danach keine Besserung. Daher 1. 11. 1923 Sympathektomie an der Femoralis. Darauf stellte sich im Laufe von zwei Wochen das Gefühl bis auf ganz kleine Teile des Peroneusgebiets wieder her.

Leriche spricht, im Hinblick auf derartige Besserungen, dem periarteriellen Sympathicus jeden direkten Zusammenhang mit der peripheren Sensibilität ab. Wahrscheinlich liege die Sache so, daß die periarterielle Sympathektomie die periphere Blutversorgung bessere, wodurch eine Besserung der Reste der vorhandenen Sensibilität erzielt werde. Zudem sei ein solcher Einfluß selten nachweisbar.

Leriche lehnt daher auch Schlüsse ab, die Tournay aus Tierversuchen zog. Tournay hatte beobachtet, daß nach Entfernung des obersten Halsganglion das Gefühl auf der betreffenden Gesichtsseite besser wurde. Ferner hatte er gefunden: Ein Hund, dem man nach einer Durchtrennung des Ischiadicus und Saphenus und nach der abdominalen Sympathicusentfernung vom zweiten Lenden- bis zum zweiten Kreuzbeinwirbel auf derselben Seite an der Ferse eine Brandwunde setzt, hält dieses Bein auch dann noch gehoben und leicht gebeugt. Faßt man die Brandwundengegend mit der Pinzette, dreht das Tier den Kopf, zeigt die Zähne, versucht den Fuß fortzuziehen. An Beinen mit Durchschneidung derselben peripheren Nerven, aber ohne Sympathektomie fehlt deise Reaktion. Tournay schließt daraus, daß die Sympathicusentfernung die Sensibilität erhöhe. Leriche glaubt dies nicht und ist der Meinung, daß der Rest von Sensibilität wahrscheinlich bedingt sei durch kleine Nervenäste, die in den Aponeurosen der Muskeln, die vom Oberschenkel zur Achillessehne ziehen, herabsteigen. Wenn man diese durchtrenne, verschwinde jede Reaktion.

An der Tatsächlichkeit dieser Beobachtungen über Besserung der Schmerzen einerseits, Besserung der Sensibilität andersereits kann man nicht zweifeln. Die Erklärung ist kaum sicher zu geben. Meiner Ansicht nach ist auch die Hyperämie am ehesten an der Besserung schuldig. Denn auf andere Weise ist die gegensätzliche Wirkung, das eine Mal Besserung der Hyper-, das andere Mal der Hyposensibilität kaum zu erklären.

Außer der Besserung durch die Hyperämie wäre noch die Annahme möglich, daß mit dem Gefäßsympathicus auch sensible Nerven entfernt und dadurch die Beseitigung von Schmerzen erzielt würden. Aber erstens wäre so die Besserung des Gefühls nicht erklärbar, und zweitens stammt die zweifellos erhebliche, jedem Chirurgen wohlbekannte Sensibilität der Arterien von den langen spinalen Nerven, die die Gefäße segmentär versorgen, nicht unmittelbar vom Sympathicus. Denn bei Lähmungen der langen Nerven werden auch die Gefäße gefühllos.

Wenn Rudnitzky einen Kranken anführt, bei dem nach einer zufälligen Operation an einem andern Organ prägangränöse Schmerzen sofort aufhörten, so kann diese vereinzelte Beobachtung nicht verallgemeinert und nicht zur Erklärung der häufigen Besserung von Schmerzen nach der Sympathektomie herangezogen werden.

Leriche weist darauf hin, daß die periarterielle Sympathektomie bei Nervenlähmungen auch die Reste der noch vorhandenen aktiven Beweglichkeit in günstiger Weise beeinflusse. Das Wie? dieses Vorgangs ist zweifellos auch noch unklar. Über ähnliche Beobachtungen ist sonst von keiner Seite berichtet worden.

6. Allgemeine Stellungnahme zur periarteriellen Sympathektomie.

Neue Behandlungsarten müssen stets mit dem nötigen Mißtrauen und der nötigen Zurückhaltung aufgenommen werden. Vollends gerechtfertigt ist dieses Mißtrauen gegenüber der periarteriellen Sympathektomie, deren Wirkungsweise noch ungeklärt ist, die sich durch Tierversuche nur sehr schwer studieren läßt, und deren Erfolge so unregelmäßig und unberechenbar sind.

Aber man darf auch nicht wegen zuviel Kritik seine Kranken schlechter behandeln, als es möglich ist. Und in dieser Hinsicht müssen wir doch zugeben, daß teilweise recht gute Erfolge mit der neuen Operation erzielt wurden, die uns wohl berechtigen, die Operation trotz der relativen Unsicherheit auch weiter anzuwenden, unter Umständen beim gleichen Kranken wiederholt.

Erlaubt ist die mitunter sehr segensreich wirkende Operation vor allem auch deshalb, weil sie einen sehr leichten Eingriff darstellt und Schädigungen durch sie, von groben chirurgischen Fehlern abgesehen, kaum möglich sind.

Ich habe mich in den vorliegenden Ausführungen bemüht, möglichst sachlich darzustellen, was die Operation bisher geleistet, wo sie versagt hat.

Wir sind auf diese Weise doch schon zu gewissen Indikationen gekommen, die aber natürlich, da die ganze Entwicklung noch im Fluß ist, nur als vorläufige, nicht als endgültige betrachtet werden können.

Wahrscheinlich werden sich noch weitere Indikationen ergeben. Ich könnte mir wenigstens noch manche Krankheiten denken, wo ich die Operation versuchen würde. Umgekehrt konnte auf gewissen Gebieten die Anwendung der Operation schon abgelehnt werden, wohl in endgültiger Form.

Ich glaube, man sollte die Operation unter vorsichtiger Indikationsstellung, genauer Beobachtung und Kritik weiter anwenden, um zu einer möglichst umfassenden endgültigen Stellungnahme zu kommen. Ich persönlich möchte die periarterielle Sympathektomie zur Zeit nicht mehr missen und glaube, daß sie nicht wieder aus dem Schatze unserer chirurgisch-operativen Therapie verschwinden wird.

Nicht mehr berücksichtigt werden konnten folgende Arbeiten:

Daniélopolu, Chirurgie du système végétatif. Bull. méd. Nr. 35, S. 988. 1923 (C. O. f. Chirurg., Bd. 25, S. 324).
Flörcken, Zur Technik der Resektion des Halssympathikus. Zentralbl. f. Chirurg. Nr. 7, S. 267. 1924.
Grünberg, Die Lerichesche Operation bei der Kausalgie. Med. Journ. S. 58/60. 1923 (C. O. f. Chirurg., Bd. 25, S. 362).
Gundermann, Über die Wirkung der p. S. auf schwere Knochen- und Gelenktuberkulose. Zentralbl. f. Chirurg. Nr. 9, S. 336. 1924.
Hellwig, P. S. an der Carotis bei Migräne. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 128. S. 261.
Jungmann und Brüning, Zur chirurgischen Behandlung des Asthma bronchiale. Klin. Wochenschr. Nr. 10, S. 399. 1924.
Kümmel, Zur Pathologie des Halssympathikus. Virchows Archiv Bd. 246, S. 347.
Läwen, Über die p. S. bei der Extremitätentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. Nr. 7, S. 191. 1924.
Liek, Eine ungewollte Sympathektomie und ihre Folgen. Zentralbl. f. Chirurg. Nr. 9, S. 339. 1924.
Placintiana, Versuche über Wundheilung und Transplantation nach Sympathektomie. Arch. f. Chirurg. Bd. 128, S. 248.
Schilf, Physiologische Versuche zur periarteriellen Sympathektomie. Klin. Wochenschr. Nr. 9, S. 346. 1924.
Kohler und von der Weth, Die Wirkung der zervikalen Sympathektomie auf die Angina pectoris und die Ausfallserscheinungen nach diesem operativen Eingriff. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 99. Heft 1/3, S. 205.

VIII. Neue Beiträge zur Genese der Hör- und Gleichgewichtsstörungen bei Parotitis epidemica[1]).

Von

O. Voß-Frankfurt a. M.

Literatur.

1. Barach: Blut bei Parotitis epidemica. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 35/2, S. 785. 1914.
2. Bonaba: Meningeale Reaktion bei Parotitis epidemica. Arch. lat. Americ. de ped. Vol. 13, p. 130. 1919.
3. Bönninghaus: Lehrb. d. Ohrenheilk.
4. Boot: Journ. of the Americ. med. assoc. 1908. Ref. Zentralbl. Ohrenheilk. Bd. 7, S. 288.
5. Brieger: Klin. Beitr. z. Ohrenheilk. Wiesbaden 1896.
6. Casparis: Cerebral complications in mumps. Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 18. p. 187. 1919.
7. Dreyfus: Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 33, 34, 40, 41, 42.
8. — Die Methoden der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 47.
9. Eloy: L'Union med. Vol. 188, p. 102. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 376.
10. Feiling, Anthony: Blut und Cerebrospinalflüssigkeit bei Mumps. Lancet 1913.
11. Gordon, Mtt.: Eine tödliche Erkrankung bei Kindern, begleitet von interstitieller Parotitis. Lancet 1913.
12. Gradenigo: Schwartzes Handb. Bd. 2, S. 442.
13. Grünberg: Wien. allgem. med. Zeitschr. 1884. Nr. 4.
14. — Handb. d. allgem. Pathol. d. Kindesalters. Bd. 2, Abteil. 2. München und Wiesbaden: J. F. Bergmann. 1921.
15. Lehndorff: Das weiße Blutbild bei Mumps. Wien. klin. Wochenschr. 1918/20.
16. Linck: Parotitis epidemica. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfkrankh. Bd. 111, H. 1.
17. Mauthner: Die Erkrankungen des Nervus octavus bei Parotitis epidemica. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. Bd. 87, S. 223.
18. Mayer, O.: Über experimentelle hämatogene Infektion des Ohrlabyrinthes. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 1916. S. 169.
19. Popper, J.: Einseitige Mumpstaubheit mit interessantem Liquorbefund. Österr. otol. Ges. Bd. 6. 1920. Ref. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Jg. 54, H. 11, S. 975. 1920.

---

[1]) Unter Zugrundelegung eines in der Vereinigung südwestdeutscher Kinderärzte am 11. Dezember 1921 gehaltenen Vortrages.

20. Rompe: Polyneuritis und Meningitis nach Mumps. Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 15, S. 147 ff. 1919.
21. Roosa, John: Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 12, S. 240.
22. Sailer, Jos.: Mumps. Univ. Urspr. Philadelphia 1920.
23. Siebenmann: Ein Fall von Lungentuberkulose mit retrolabyrinthärer Neuritis. Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 43, S. 216.
24. — Bezolds Lehrb. d. Ohrenheilk. S. 304.
25. de Stella: Ref. Zentralbl. f. Ohrenheilk. Bd. 6, S. 613.
26. Urbantschitsch, E.: Toxische Meningitis bei Mumps. Oesterr. otol. Ges. Okt. 1921. Ref. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Jg. 56, H. 1.
27. Urbantschitsch, V.: Lehrb. d. Ohrenheilk.
28. Virchow: Die akute Entzündung der Ohrspeicheldrüse. Char.-Ann. Bd. 7.
29. Vogel: Ziemßens Handb. Bd. 7, 1, S. 97.
30. Voß, O.: Hör- und Gleichgewichtsstörungen bei Lues. Verhandl. d. dtsch. otol. Ges. Stuttgart 1913.
31. — Zur Ätiologie der Erkrankungen des inneren Ohres bei Parotitis epidemica. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 71. 1914.
32. Weinstein, Jos.: Deafness following mumps. Med. record. 1915. Nr. 9, p. 353.
33. Wittmaack: Die toxische Neuritis acustica usw. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 46.

Hör- und Gleichgewichtsstörungen im Verlaufe der Parotitis epidemica sind keinesfalls so seltene Vorkommnisse, als dies nach den Veröffentlichungen in der Literatur scheinen könnte. An der Tatsache, daß sie relativ spärlich mitgeteilt werden, dürfte einmal der Umstand schuld tragen, daß es sich bei den davon Betroffenen öfter um Kinder handelt, bei denen die restierende Schwerhörigkeit entweder als Unaufmerksamkeit angesehen oder mangels genügender Selbstbeobachtung bzw. solcher von seiten der Umgebung überhaupt nicht erkannt wird, zumal das Leiden häufiger ein- wie doppelseitig auftritt (Boot), oder daß eine anfänglich doppelseitige Affektion, wie dies Kümmel annimmt, auf dem einen Ohr zurückgeht und die verbleibende einseitige Schädigung nicht mehr als solche gewertet wird.

Andererseits wissen wir, daß selbst doppelseitige Innenohraffektionen im Verlaufe anderer Infektionskrankheiten z. B. im Sekundärstadium der Lues auch bei Erwachsenen viel häufiger vorkommen, als sie von diesen beobachtet werden. Dafür besitzen wir in den seit der Salvarsanära in den meisten Kliniken methodisch durchgeführten Hörprüfungen zahlreiche Beläge, auf die auch von nichtotologischer Seite wiederholt aufmerksam gemacht worden ist (Dreyfus). Die Erklärung hierfür liegt in der jedem Ohrenarzt geläufigen Erfahrung, daß selbst bei hochgradigen Erkrankungen des inneren Ohres die Hörfähigkeit für Unterhaltungssprache unter Umständen nur wenig tangiert scheint und erst eine exakte Untersuchung mittels Flüstersprache den Ausfall aufdeckt.

Geht die Entstehung der Schwerhörigkeit mit Symptomen des Gleichgewichtsapparates: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen einher, oder treten diese ohne konkomittierende Hörstörung auf, so lenken diese die ärztliche Aufmerksamkeit begreiflicherweise viel eher auf sich. Erfahrungsgemäß aber werden diese Erscheinungen häufiger auf den Magen als auf den eigentlichen Sitz des Übels bezogen und, da die Schwere der Erscheinungen relativ rasch ausgeglichen wird — wir werden unten sehen, daß dies aber keineswegs die Regel bildet — und auch selbst schwerste Hörstörungen

rückbildungsfähig sind, so scheint zu dem Zeitpunkt, an dem der Patient das Bett verlassen darf, die Heilung vielfach abgeschlossen und ein etwa noch vorhandenes Schwindelgefühl wird auf die vorausgegangene Schwere der Erkrankung im allgemeinen oder die mit der Bettruhe verbundene Schwächung bezogen und dementsprechend eingeschätzt.

Entgegen der von Haug vertretenen Anschauung, wonach Kinder von 5—8 Jahren dieser Komplikation besonders ausgesetzt seien, hat Boot an der Hand von 51 Fällen aus der Literatur nachweisen können, daß es vorwiegend Erwachsene und das Alter von 11 Jahren an aufwärts sind, die daran erkranken. Unsere unten mitgeteilten eigenen Beobachtungen bilden eine Bestätigung dieser Annahme.

Was nun die Genese des Leidens anlangt, so stehen verschiedene Gruppen von Anschauungen dabei einander gegenüber. Ein Teil der vorzugsweise älteren Autoren stellte sich eine Weiterleitung des Prozesses per contiguitatem vor: Santorinische Spalten (Roosa), Fissura petrotympanica (Gruber), Facialis (Virchow, Vogel), Trigeminus (Virchow) sollten den Weg für die Überleitung des Prozesses von der Parotis zum inneren Ohr abgeben.

Die Unhaltbarkeit all dieser Annahmen erhellt aus der Tatsache, daß in der Literatur eine Anzahl von Fällen niedergelegt ist, in denen Erkrankungen des inneren Ohres bei Allgemeininfektionen beobachtet wurden, die ihrem ganzen Charakter nach unter das Bild der Parotitis gehörten, ohne daß die Parotis selbst miterkrankt war: Parotis sine parotitide (Gradenigo). In einem Teil dieser Fälle war die Glandula submaxillaris gewissermaßen vikariierend von der Entzündung betroffen worden (Urbantschitsch, Siebenmann). Sailer konnte unter 5736 Mumpsfällen dieses Ereignis 34 mal feststellen, während in zwei seiner Fälle nur die Sublingualdrüse erkrankt war. In einem anderen Teil fehlte jede Mitbeteiligung der Speicheldrüsen, während die vorausgegangene oder begleitende Orchitis über die Art der vorliegenden Erkrankung keinen Zweifel aufkommen ließ (Gradenigo, Haike - Voß).

Eine zweite Gruppe von Autoren sah die Störungen teils als toxisch-infektiöse, teils als metastatische Labyrinthitiden bzw. Neurititiden an. So rechnete Eloy analog den toxisch bedingten Augenerkrankungen: Amaurose und Alterationen des Farbensinnes die Taubheit bei Parotitis zu den nervösen Störungen, wie sie bei Infektionskrankheiten durch die Wirkung des Giftes hervorgerufen werden können. In ähnlichem Sinne urteilten Bönninghaus und Mauthner, obwohl es nach Wittmaack mangels eines spezifischen Infektionserregers und mikroskopischer Befunde immer einigem Zweifel begegne, die Erkrankung in den Acusticus zu verlegen.

Weinstein ist auf Grund eines eigenen Falles von doppelseitiger völliger Taubheit der Ansicht, daß es sich entweder um Metastasen ins Labyrinth, ähnlich denen in Mamma und Testikeln, oder um eine toxische Neuritis des Acusticus handeln müsse.

In jüngster Zeit hat sich O. Mayer für die Annahme einer hämatogenen Affektion des Labyrinthes bzw. des Acusticus ausgesprochen, bei welcher der unbekannte Erreger auf dem Wege der Gefäßembolie ins innere Ohr gelangt sein könnte, in ähnlicher Weise wie nachgewiesenermaßen der Aspergillus fumigatus, wenn man seine Sporen in die Ohrvene des Kaninchens einspritzt.

Rompe, der in einer Arbeit aus der Göttinger Kinderklinik die nervösen Komplikationen des Nervensystems bei Parotitis epidemica in meningitische, encephalitische und neuritische einteilt, subsumiert die Störungen von seiten des Acusticus (ebenso übrigens auch die des Opticus — dieser soll nach dem Zusammenhang offenbar unter der Bezeichnung „Gesichtsnerv" verstanden werden — und Facialis) in Anlehnung an Mauthners eben entwickelte Anschauung unter die letztgenannte Kategorie, ohne auf meine schon 1913 gemachten Einwände, die ihm offenbar entgangen sind, einzugehen[1]).

Ruttin endlich will sogar zweierlei Erkrankungsformen bei Mumps unterschieden wissen: endolabyrinthäre, d. h. wahrscheinlich seröse oder eitrige Labyrinthitiden, und retrolabyrinthäre, die den ebenfalls retrolabyrinthär zu lokalisierenden luetischen Affektionen ähnlich sind.

Auf der 85. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien im Jahre 1913 habe ich den Beweis zu führen versucht, daß es sich bei den Erkrankungen des inneren Ohres im Verlaufe von Mumps um Folgeerscheinungen einer Meningitis handeln müsse.

Die meningogene Genese parotitischer Acusticusaffektionen folgerte ich restens aus der Ähnlichkeit im funktionellen Verhalten des Acusticus mit dem bei luetischen Affektionen des Ohres, die sich einmal darin dokumentierte, daß bei beiden Erkrankungen der Sitz des Leidens ein- und doppelseitig sein, daß ferner bei beiden entweder isoliert nur der Cochlearis, in einzelnen Fällen aber auch lediglich der Vestibularis erkranken kann, während die Intensität des Prozesses zwischen leisesten, kaum bemerkbaren Störungen der Funktion einer oder beider Seiten bis zu vollkommenem Ausfall des Hör- und Gleichgewichtsapparates schwankt. Der Progredienz des Prozesses in einem Falle bis zum vollkommenen dauernden Funktionsausfall steht eine vorübergehende Aufhebung oder wenigstens schwere Schädigung der Funktion mit schließlicher Restitutio ad integrum im anderen Falle gegenüber. Ein Parallelismus in den Alterationen des kochlearen und vestibularen Anteils des inneren Ohres kann vorhanden sein oder fehlen.

Ich konnte ferner feststellen, daß die Häufigkeitsskala in der Miterkrankung anderer Hirnnerven bei Mumps ganz die gleiche wie bei Lues ist: Facialis, Opticus, Augenmuskelnerven, Trigeminus.

Endlich aber gelang es mir, die meningitische Natur der in Rede stehenden Affektionen dadurch zu erweisen, daß die in einem einschlägigen Falle vorgenommene Lumbalpunktion hinsichtlich des quantitativen Eiweißgehaltes einen für die Norm noch eben zulässigen oberen Grenzwert ($3^1/_2$ Teilstriche, Esbach), hinsichtlich der qualitativen Globulinreaktion mit „Opalescenz", ebenso wie der Zellzahl im Kubikmillimeter mit „8" ein direkt pathologisches Ergebnis darstellte, da die erstere bekanntlich normal ist, wenn entweder keine (0) oder nur eine andeutungsweise (0-Opalescenz) Reaktion vorhanden ist, während die normale Zellzahl zwischen 1—5 Zellen im Kubikmillimeter schwankt.

---

[1]) Auf den gleichen Mangel an Berücksichtigung der vorliegenden Literatur ist es zurückzuführen, wenn dieser Autor behauptet, daß die Taubheit bei Parotitis im Gegensatz zu dem Verhalten bei Genickstarre glücklicherweise einseitig ist. Nach Boot ist die parotitische Hörschädigung in etwa einem Drittel der Fälle doppelseitig und Bezold konnte in 1.7% seiner Fälle als Ursache der Taubstummheit Mumps nachweisen. S. auch nachfolgenden Passus sowie Fall 2 S. 700, Absatz 5 von oben.

Mit dieser meiner Anschauung betrat ich, wie mich Literaturstudien lehrten, den Standpunkt, den zum ersten Male Ménière jun. eingenommen hatte, der „beschränkte meningitische Läsionen“ als Ursache der Taubheit bei epidemischer Parotitis angesehen hatte. Ferner hielt Brieger einen von ihm beobachteten Fall „zwar gerade für keinen absolut einwandfreien Beweis für die Richtigkeit der mehrfach angezweifelten Auffassung Ménières, doch sprach seines Erachtens zum mindesten die größte Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Möglichkeit der Vermittlung der Mumps durch das Mittelglied einer die Parotitis komplizierenden Meningitis vorliege“.

De Stella ist 1908 der erste gewesen, der in dem Falle eines 12jährigen Kindes mit doppelseitiger Parotitis epidemica, das am 6. Erkrankungstage Zeichen einer Meningitis, 3 Tage später totale Taubheit zeigte, am gleichen Tage eine Lumbalpunktion vornahm, bei welcher 15 ccm helle, lymphocytotische, aseptische Cerebrospinalflüssigkeit entleert wurden. Vom nächsten Tage ab bedeutende Besserung der Symptome bis auf die Taubheit, welche stationär blieb. Erst eine erneute Punktion war von einer leichten Besserung des Gehörs gefolgt.

Vorzugsweise in der englischen und amerikanischen Literatur findet sich seitdem mehrfach die Angabe einer Lymphocytenvermehrung im Blut allein bzw. im Blut und Liquor bei Mumps (Feiling, Gordon, Lehndorff, Barach, Bonaba). Massary hat dafür direkt den Begriff der lymphocytischen Meningitis geprägt. Nur Bonaba aber erwähnt das Vorkommen eines Falles von permanenter Taubheit im Verfolg einer meningealen Reaktion nach Mumps, ohne daß aber aus dem mir über die Arbeit zur Verfügung stehenden Referat ersichtlich wäre, ob dieser Fall unter die Reihe derjenigen seiner Beobachtungen gehört, die meist Lymphocytose aufwiesen.

Seitdem hat I. Popper in der österreichischen otologischen Gesellschaft über einen Fall von einseitiger Mumpstaubheit mit interessantem Liquorbefund berichtet.

Es handelte sich um ein 21 jähriges Mädchen, das vor 2 Jahren, und zwar zuerst auf der linken, dann der rechten Seite an Mumps erkrankte. Patientin fieberte und war 8 Tage bettlägerig. Nach dem Aufstehen hatte sie Ohrensausen und Schwindel, der aber nach einiger Zeit verschwand. Das Sausen hingegen nahm an Intensität zu, das Gehör des linken Ohres verschlechterte sich gleichzeitig. Zur Zeit der Untersuchung hatte das Sausen gänzlich aufgehört.

In der Klinik Neumann wurde das rechte Ohr in jeder Hinsicht normal, das linke komplett taub und calorisch sicher unerregbar gefunden.

Die vorgenommene Lumbalpunktion ergab klaren, unter 160 mm Druck stehenden Liquor und eine Zellvermehrung im Ausmaße von 40 : 3 im Kubikmillimeter. Wassermann im Blut und Liquor negativ.

Die Frage, ob die Zellvermehrung noch auf die vor 2 Jahren bestandene Mumpserkrankung im Sinne meiner obigen Ausführungen oder auf eine andere Ursache zurückgeführt werden mußte, war nach dem Autor nicht mit Sicherheit zu beantworten, obwohl keinerlei Anhaltspunkte für eine andere Erkrankung vorlagen, die die Zellvermehrung klarer deuten konnten.

E. Urbantschitsch berichtete in der Versammlung der österreichischen otologischen Gesellschaft Oktober 1921 über einen 23jährigen Mann mit meningitischen Symptomen, der „zwecks sofortiger Operation wegen Mittelohreiterung“ eingeliefert wurde. Der Patient war 6 Tage vorher an doppelseitigem Ohrensausen und rechtsseitiger Schwerhörigkeit erkrankt. 2 Tage später zeigte sich eine eigroße rasch vorübergehende Schwellung in der

Gegend beider Unterkieferwinkel, außerdem bestanden heftige lokale Schmerzen bei Druck hinter den Ohren, Fieber und Kopfschmerzen. Beim Aufstehen und bei Kopfdrehungen Schwindelanfälle, Erbrechen, Mattigkeit, Herzklopfen.

Es fand sich neben einem otoskopisch normalen Befund eine rechtsseitige komplette Taubheit, links eine hochgradige Schwerhörigkeit (Flüstersprache an der Ohrmuschel). Horizontalrotatorischer Spontannystagmus nach links, rechts hochgradige calorische Übererregbarkeit, links lebhafte Reaktion. Sehr starke Druckempfindlichkeit der Halswirbelsäule, kein Kernig, kein Babinski. Lumbalpunktion: Druck stark erhöht, Liquor klar, steril, Pandy +, Nonne-Apelt +, vasculäre Goldfällungskurve, 52 Zellen.

Urbantschitsch sieht die Meningitis als toxische an.

Meine eigenen weiteren inzwischen gesammelten Erfahrungen über unser Krankheitsbild betreffen zum Teil Kriegsbeobachtungen. Die fraglichen Patienten klagten teils über Ohrensausen, wobei das Gehör relativ normal war. Teilweise deutete horizontaler und rotatorischer Nystagmus auf eine Mitbeteiligung des Vestibularis hin. Die Krankheit ging oft mit Schwindel und Erbrechen einher.

Die bei einem Patienten mit einseitiger isolierter Vestibularisläsion vorgenommene Lumbalpunktion ergab 50 Zellen pro Kubikmillimeter und 0,04% Eiweiß. Bei diesem Fall bestand noch 2 Monate nach der Erkrankung bei normalem Gehör vestibulare Übererregbarkeit, die sich sowohl als Spontannystagmus, wie auch durch verstärkte calorische Erregbarkeit der betreffenden Seite zu erkennen gab.

Ein Fall von doppelseitiger Innenohrschwerhörigkeit mit erheblicher Herabsetzung des Hörvermögens ist leider mangels Lumbalpunktion nicht mit Sicherheit zu rubrizieren.

Im Falle eines Russen, der im Anschluß an doppelseitige Parotitis epidemica über rasende Kopfschmerzen klagte, stand das Lumbalpunktat unter stärkstem Druck, so daß der Liquor springbrunnenartig herausspritzte, er war makroskopisch deutlich getrübt. Eine mikroskopische Untersuchung war aus äußeren Gründen im Felde ebensowenig durchführbar, wie — mangels Zeit und Verständigungsmöglichkeit — eine Funktionsprüfung. Die Kopfschmerzen hatten sofort nach der Punktion erheblich nachgelassen.

Die nunmehr folgenden 5 Fälle von einseitiger Taubheit betrafen zwei Erwachsene und drei Kinder. Die Taubheit hatte 3mal rechts und 2mal links ihren Sitz.

1. Mädchen H. R., 22 Jahre. Doppelseitige Parotitis, März 1920, mit leichten Temperatursteigerungen und starken Kopfschmerzen. Nach 4 Tagen Sausen im linken Ohr, Übelkeit und Schwindel. 14 Tage später Untersuchung, wobei nur noch über linksseitiges Ohrensausen und Schwerhörigkeit, aber keinen Schwindel mehr geklagt wurde.

Befund: Trommelfell beiderseits o. B. Hörfähigkeit rechts normal, links totale Taubheit und calorische Unerregbarkeit. Kein Nystagmus, kein Vorbeizeigen, keine Fallneigung. Zur Lumbalpunktion nicht zu bewegen.

2. Knabe Werner R., 11 Jahre. Am 21. 6. 1921 unter geringer Temperatursteigerung (38,3) Erkrankung an leichter linksseitiger Parotitis, aber großer Hinfälligkeit, Schwindel, „als ob das Bett auf und nieder ginge", profusem Erbrechen und linksseitigem Ohrensausen.

Allmähliches Abklingen aller Erscheinungen, am 25. und 26. 6. fieberfrei. Am 27. 6. erneute Temperatursteigerung über 39°, Wiederauftreten von Erbrechen, Kopfschmerzen, quälendsten intensivsten linksseitigen Ohrgeräuschen, „als ob eine ganze Fabrik im Ohr wäre" und starkem Schwindel. Von dem behandelnden Ohrenarzt, Herrn Dr. K., linksseitige Surditas und calorische linksseitige Unerregbarkeit festgestellt. Bei der am 29. 6. auf meine Veranlassung vorgenommenen Lumbalpunktion war der Druck nicht erhöht, der Liquor wasserklar und enthielt 28 Lymphocyten in Kubikmillimeter, im übrigen ohne pathologische Veränderungen.

Bei der am 1. 7. 1921 stattgehabten Konsultation wurde folgender Befund erhoben:

Knabe von grazilem Körperbau, aber seinem Alter entsprechender Größe. Temperatur 36,8. Puls 84. Beide Trommelfelle zart, von normalem Glanz, links Promontorium, langer Amboßschenkel und Nische zum runden Fenster durchscheinend.

Links		Rechts
0	Fl. Spr.	6 m
6 m	Kv. Spr.	6 m
6 m	Kv. Spr. bei Lucae-Dennert (d. h. beim Zuhalten beider Ohren)	
	← Weber →	
—	Rinne	+ ausgehört
	Schwabach a^1 10/12	
	Schwabach A 25/30	

Kein Nystagmus, bei Augenfußschluß starkes Schwanken, droht nach links zu fallen. Das gleiche beim Gehen. Vorbeizeigen im linken Arm nach außen, oben und vorn. Andeutung von linksseitiger cerebellarer Ataxie und Adiadochokinese. Sehnen- und Hautreflexe o. B. Keine pathologischen Reflexe. Starke Dermographie, Andeutung von Nackenstarre, leichter Kernig, Druckempfindlichkeit der Membrana atlanto-occipitalis und der Halswirbelsäule. Linkes Ohr gegen Kaltspülung unerregbar. Nase, Rachen o. B.

Die Diagnose lautete auf linksseitige Taubheit und calorische Unerregbarkeit infolge von Meningitis parotit.

3. Frau Prof. R. Anfang September 1921 doppelseitiger Mumps leichten Grades ohne alle cerebralen Begleiterscheinungen.

3 Tage nach dessen Abklingen auf der Reise rechtsseitiges Ohrensausen mit Drehschwindel, Erbrechen, Benommenheit, Schläfrigkeit. Dieser Zustand hielt etwa 3 bis 4 Tage an.

Die jetzigen Klagen (nach 4 Wochen) beziehen sich auf rechtsseitige Taubheit mit Sausen und leichtem Schwindel.

Die Trommelfelle beiderseits o. B.

Hörprüfung:

Links		Rechts
6 m	Fl. Spr.	0
	U. Spr.	6 m
	U. Spr. bei Lucae-Dennert	6 m
	U. Spr. bei Lärmtrommel l. (wobei das linke Ohr temporär vom Hörakt vollkommen ausgeschaltet ist)	0
	← Weber	
+	Rinne	—
	Schwabach 14/25	
C_2	Untere Tongrenze	A_1 (!)
c^5	Obere Tongrenze	c^4 (Monochord)

Kein Nystagmus. Vorbeizeigen mit dem rechten Arm nach außen, unten und vorn. Bei Augenfußschluß Fallen nach links. Druckempfindlichkeit der rechten hinteren Warzenfortsatzumrandung und der Halswirbelsäule. Leichter Kernig. 8. 10. 1921: Bei aufrechter Kopfhaltung und Neigen des Kopfes nach rückwärts kein Nystagmus. Bei aufrechter Kopfhaltung kein Vorbeizeigen, beim Beugen des Kopfes nach rückwärts regelmäßig Vorbeizeigen des rechten Armes in allen 3 Ebenen, und zwar nach außen, unten und vorn, das wieder verschwindet, wenn der Kopf gerade gehalten wird. Beim Drehen des Kopfes nach rechts ebenfalls Vorbeizeigen in allen 3 Ebenen im rechten Arm wie oben beschrieben. Hingegen wird beim Drehen des Kopfes nach links mit beiden Armen richtig gezeigt. Beim

Neigen des Kopfes auf die rechte Schulter Vorbeizeigen mit der rechten Hand nach außen. hingegen wird beim Neigen auf die linke Schulter mit beiden Händen richtig gezeigt. Bei abwechselndem Zeigen mit Dorsum-vola-dorsum manus nach oben im rechten Handgelenk wird nur bei Vola manus oben in geringem Grade nach außen vorbeigezeigt. Wenn die Patientin aufgefordert wird, sich beim Zeigen eine Vertikale vorzustellen, so gibt sie beim Vorbeizeigen mit der rechten Hand nach außen an, daß diese Vertikale eine deutliche Neigung nach rechts vornimmt. Beim Spülen des linken Ohres mit 5 ccm H_2O von 27° Nystagmus horizontalis, nach rechts von 15″—75″, Vorbeizeigen mit beiden Händen nach links, bei Augenfußschluß Fallneigung nach links. Anfänglich starkes Drehschwindelgefühl mit Scheinbewegung der Gegenstände nach links. Nach dem Aufhören des Nystagmus blieb noch eine Zeitlang das Gefühl einer subjektiven Fallneigung nach links bestehen. Beim Spülen des rechten Ohres kein Nystagmus. Nach einigen Sekunden hat Patientin das Gefühl des leichten Hin- und Herschwankens. Mit beiden Händen wird richtig gezeigt. Bei Augenfußschluß geringe Neigung, nach rechts zu fallen. Von einer Drehuntersuchung und Lumbalpunktion wird mit Rücksicht auf die bestehende Gravidität Abstand genommen.

Diagnose: R. der Taubheit gleichzusetzende Schwerhörigkeit und calorische Unerregbarkeit (wenigstens bezüglich Nystagmus und Vorbeizeigens) infolge von Meningitis parotitica.

4. Kind A. D., 12 Jahre. Anfang Februar 1921 Mumps. Während dieser Zeit 8 Tage lang benommen und auf Anrede schwer oder gar nicht reagierend. Beim Versuch, sich aufzurichten, sei ihr der Kopf immer wieder in die Kissen gefallen. Sie habe während dieser Zeit an Drehschwindelanfällen und Brechreiz gelitten. 14 Tage nach Beginn der Erkrankung habe sie über Schwerhörigkeit und Brummen auf dem linken Ohr geklagt. Seitdem häufige Drehschwindelanfälle, bald mit, bald ohne Erbrechen.

Befund: 15. 9. 1921: Beide Trommelfelle stark retrahiert, im übrigen annähernd normal. Hörfähigkeit rechts regelrecht, links vollkommene Taubheit. Spontan: horizontaler Nystagmus nach rechts, rotatorischer nach links, bei Augenfußschluß und wechselnder Kopfhaltung kein Schwanken. Vorbeizeigen mit der linken Hand nach außen, unten und vorn. Dysdiadochokinese der linken Hand. Linksseitige calorische Unerregbarkeit. Nach 10 Rechtsdrehungen kein Nystagmus, kein Vorbeizeigen, keine Fallneigung, kein subjektives Schwindelgefühl. Nach 10 Linksdrehungen nur langsame Komponente des Nystagmus nach links von 29″ Dauer, Vorbeizeigen nach links, Fallneigung nach rechts, nur geringes subjektives Schwindelgefühl.

Lumbalpunktion ergab klaren Liquor von 125 mm Druck mit 14 Lymphocyten im Kubikmillimeter.

Wassermannreaktion im Blut und Liquor negativ. Augenhintergrund normal (Prof. Gebb). Diagnose: Linksseitige Taubheit mit kalorischer und rotatorischer Unerregbarkeit infolge von Meningitis parotitica mit vorzugsweiser Lokalisation in der linken hinteren Schädelgrube.

Hat seit der Lumbalpunktion (jetzt über 2 Jahre) keinen Schwindelanfall mehr gehabt.

5. Der letzte Fall endlich betraf den 8 Jahre alten Knaben Hans R.

10. 11. 1921: Vor einem Jahr angeblich Mumps. Seit 1/4 Jahr bemerkt man, daß er auf dem rechten Ohr nichts hört. In der letzten Zeit häufig Klagen über Kopfschmerzen und Schwindel.

Linkes Trommelfell o. B. Rechtes Trommelfell leicht retrahiert.

Links		Rechts
5,5 m	Fl. Spr.	0
	U. Spr.	5,5 m
	U. Spr. mit Lärmtrommel	0
We		
+	Ri	—
	Schwabach 35/43	
C_2	Untere Tongrenze	Cis
14 cm	Obere Tongrenze	16 cm Monochord

Andeutung von Nystagmus horicontalis nach rechts, kein Vorbeizeigen, keine Fallneigung. Keine meningitischen Symptome, keine pathologischen Reflexe.

Calorisch mit 5 ccm H_2O von 27°: Links Nystagmus von 35—101″, kein Vorbeizeigen, keine Fallneigung. Rechts Nystagmus von 21—102″, kein Vorbeizeigen, keine Fallneigung.

Rotatorisch: Nach 10 Rechtsdrehungen 33″ Nachnystagmus, Vorbeizeigen mit beiden Händen nach rechts, Fall mit vorwärts geneigtem Kopf nach links, mit rückwärts geneigtem Kopf Ø. Nach 10 Linksdrehungen 21″ Nachnystagmus, sehr starkes Vorbeizeigen mit beiden Händen nach links, Fallneigung mit vor- und rückwärtsgeneigtem Kopf Ø.

Die am selben Tag vorgenommene Lumbalpunktion ergab flockigen Liquor von 65 mm Druck ohne Zellen und sonstige pathologische Veränderungen.

Nach Überstehen eines ziemlich heftigen Meningismus Entlassung. Schwindel und Kopfschmerzen werden nicht mehr geklagt.

Die Diagnose lautete auf rechtsseitige an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit mit Untererregbarkeit gegen Drehreize, wahrscheinlich auf der Basis einer vorausgegangenen Meningitis parotitica.

Es handelt sich also im ganzen um 5 Fälle, in denen die Lumbalpunktion zur Unterstützung der Diagnose herangezogen wurde. Davon waren 3 Kinder von 8—12 Jahren und 2 Erwachsene. Die Infektion war in 3 Fällen frisch, in einem Fall waren seit dem Überstehen der Parotitis 7 Monate, im anderen 1 Jahr vergangen. Der letztere ließ außer der an Taubheit grenzenden Schwerhörigkeit und der Untererregbarkeit gegen Drehreize bei der Liquoruntersuchung irgendwelche krankhafte Veränderungen nicht mehr erkennen. Ob das Verschwinden des Schwindels und der Kopfschmerzen auf die Lumbalpunktion zu beziehen war, ließ sich nicht einwandfrei feststellen. Jedenfalls hatte man diesen Eindruck. Der Fall mußte seinen objektiven Symptomen nach als abgelaufen gelten und darf deshalb im folgenden außer Betracht bleiben.

Ausschalten werde ich im folgenden auch den Fall des Russen, da dieser nicht mit nachweisbaren Störungen seitens des Gehörorgans einherging.

Von den beiden anderen frischen Fällen war der eine ein Soldat mit einer einseitigen vestibularen Übererregbarkeit beim Fehlen aller sonstigen Symptome von seiten des Zentralnervensystems bis auf die starke Lymphocytose des Lumbalpunktats (50 Zellen). Er bot noch nach 2 Monaten die Zeichen dieser erhöhten Sensibilisierung.

Der zweite im frischen Stadium seiner Infektion punktierte Knabe zeigte außer seiner einseitigen Taubheit und calorischen Unerregbarkeit noch eine Reihe anderer Zeichen meningealer Beteiligung in Gestalt von leichter Nackenstarre, Kernig, Dermographie, Druckempfindlichkeit der Membrana atlanto-occipitalis und der Halswirbelsäule, cerebellarer Ataxie und Adiadochokinese. Auch hier war die Lymphocytose eine ziemlich erhebliche (28 Zellen).

Bei dem Kinde endlich, das vor 7 Monaten seine mit schwerer Benommenheit verlaufene Parotitis durchgemacht hatte, deutete der nach links gerichtete Nystagmus und das linksseitige Vorbeizeigen bei gleichzeitiger calorischer und rotatorischer Unerregbarkeit auf eine zentrale Ursache der immer wieder auftretenden Schwindelanfälle in Gestalt einer Erkrankung der linken hinteren Schädelgrube, eine Annahme, die durch das Ergebnis der Lumbalpunktion mit 14 Zellen ihre Bestätigung erhielt [1]).

---

[1]) Da 2 Jahre lang Schwindelanfälle bei dem Kind nicht wieder aufgetreten sind, darf daraus wohl auch auf einen günstigen therapeutischen Effekt der Lumbalpunktion geschlossen werden.

Der Fall ist das vollständige Analogon zu dem von Popper mitgeteilten und beweist, daß der meningeale Prozeß unter Umständen einen direkt chronischen Verlauf nehmen kann. Das deckt sich auch mit der Angabe von Massarys, wonach das meningeale Syndrom eine Zeitlang fortbestehen kann.

Mit diesen Befunden ist meines Erachtens die Beweiskette als geschlossen zu betrachten, daß die Hör- und Gleichgewichtsstörungen bei Parotitis epidemica stets auf meningeale Veränderungen zurückzuführen sind. Ob diese — vielleicht sekundär — durch eine Mitbeteiligung der Hypophyse bedingt sind, eine Annahme, für die in dem polyglandulären Charakter der Infektion eine gewisse Berechtigung liegt, muß mangels entsprechender histologischer Befunde vorläufig unentschieden bleiben. Daß immer wieder neue Deutungsversuche auftreten bzw. alte wieder hervorgeholt werden[1]), liegt meines Erachtens daran, daß man sich namentlich bei isolierter Affektion des Acusticus, aber auch anderer Hirnnerven, anscheinend nur schwer dazu verstehen kann, die Ursache dafür in einer entzündlichen Hirnhauterkrankung zu suchen. Jedem aber, der sich mit entsprechenden Untersuchungen bei Lues befaßt hat, ist dieses Vorkommnis bei deren cerebrospinaler Form ein völlig geläufiges. Es kann also auch bei der Parotitis nichts Auffälliges sein.

In Zukunft wird es Sache derjenigen sein, die auch jetzt noch die meningeale Genese parotitischer Hör- und Gleichgewichtsstörungen in Abrede stellen zu sollen glauben, den Beweis dafür zu erbringen, daß entzündliche Veränderungen im Lumbalpunktat im Stadium der frischen Erkrankung entweder gefehlt haben oder deren Vorhandensein nicht im Sinne einer meningealen Beteiligung zu deuten ist.

Nach Fertigstellung der Arbeit erschien die Veröffentlichung von Linck über Parotitis epidemica im Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde, 111. Bd., 1. Heft. Die Arbeit ist eine außerordentlich gründliche und kritische Nosologie unseres Leidens auf Grund der bisher in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, enthält aber keinerlei eigene neue Beiträge dazu, so daß ein näheres Eingehen darauf erübrigt.

---

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: So diskutiert Linck (s. oben S. 704 letzter Absatz) die Möglichkeit eines Labyrinthhydrops mit sekundärer Epitheldegeneration im Sinne Wittmaacks bzw. eine infektiös-toxische basale Ganglio-Neuritis acust. ähnlich der bei Zoster oticus, während Wotzilka (III. Vers. der Vereinigung deutscher Ohren-, Nasen-, Halsärzte der tschech. Republik, Prag 21. und 22. 4. 1923, ref. Fol. ot. laryngol. Bd. 22, H. 4—6, D. Gesellschaftsberichte S. 1477) die Möglichkeit einer ödematösen Schwellung von Labyrinth, Nervenscheide oder Meningen zur Diskussion stellt. Die mehrfach beobachteten meningitischen Begleiterscheinungen (s. o.) und der positive Ausfall der Lumbalpunktion, besonders in frischen Fällen, stellen eine Mitbeteiligung der Meningen meines Erachtens außer Zweifel und finden ihr typisches Analogon in den gleichartigen Störungen bei luischer Cerebrospinalmeningitis, wie das oben mehrfach erwähnt wird.

IX. Klinische Studien über die zweite große Poliomyelitis-Epidemie in Schweden 1911—1913.

Von

Wilh. Wernstedt-Stockholm.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

(Die Literaturangaben beziehen sich nur auf die in dem Text erwähnten Arbeiten. Für weitere Literaturstudien siehe u. a. Wickman: Die akute Poliomyelitis bzw. Heine-Medinsche Krankheit. Berlin: Julius Springer 1911 und Römer: Die experimentelle Poliomyelitis. Diese Ergebnisse Bd. 8. 1912.)

Alsberg: Kasuistische Beiträge zur Klinik der Heine-Medinschen Krankheit. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 46, S. 39. 1911.

Anderson and Frost: Journ. of the Americ. med. assoc. Tom. 56, p. 663. 1911.

Asplund: Stockholms stads statistik, III. Berättelse från Stockholms stads hälsovårdsnämnd jämte öfversikt av stadens sanitära statistik år 1911. Stockholm 1912. p. 48.

Auerbach: Über gehäuftes Auftreten und über die Ätiologie der Poliomyelitis anterior acuta infantum. Jahrb. f. Kinderheilk. 1899.

Batten: Does poliomyelitis occur during intra-uterine life? Brain Tom. 33, p. 149. 1910/11.
— Acute poliomyelitis. Brain 1916. p. 115.

Bidenkap: Poliomyelitepidemien i Lesje laegedistrikt i 1911. Tidskr. f. den norske laegef. 1912. p. 149.

de Biehler: Contribution à l'étude de la maladie de Heine-Medin. Considerations relatives à l'épidemie de 1911 en Pologne. Cpt. rend. de l'ass. int. de péd. I congrès Paris. Paris: Steinheil 1913. p. 213.

v. Bokay: L'épidemie de Heine-Medin en Hongroie en 1911. Ebenda S. 210.

Bordet et Danulescu: Recherches électriques dans la poliomyélite des singes. Arch. d'électr. méd. exp. et clin. Tom. 20, p. 369. 1912.

Bryhni: Om poliomyelitens smitteforhold og udbredelsesmaade. Tidsk. f. den norske laegef. 1906. p. 109.

Bucelli: Paralisi spinali e cerebrale infantile a forma epidemica. Policlinico 1897. Zit. von Wickman: Die akute Poliomyelitis bzw. Heine-Medinsche Krankheit. Berlin: J. Springer 1911.

Calabrese: Centributo allo studio della paralisi infantile. Riforma med. 1903. Zit. von Wickman: Die akute Poliomyelitis usw. Berlin: J. Springer 1911.

Canestrini: Beobachtungen über die klinische Symptomatik der Poliomyelitis (Heine-Medin) beim Erwachsenen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psychiatrie, Orig. Bd. 20, S. 585. 1913.

Colliver: A new paralytic symptom of poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. 1913. p. 813.

Dufour: Poliomyélite antérieure aigue récidivante à évolution rapide suivie de guérison. Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris 1916. p. 674.

Eckert: Über das akute Stadium der epidemischen Kinderlähmung nebst Bekanntgabe eines Falles von Poliomyelitis fulminans. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 19.

Eckhardt: Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 49.

Edberg: Om följderna af barnförlamningsepidemien i Norrland 1911. Allm. sv. Läkartidn. 1912. p. 393.

Eichelberg: Über spinale Kinderlähmung. Dtsch. med. Wochenschr. 1910.

Eshner: A possible second attack of acute anterior poliomyelitis in the same patient. Med. rec. Tom. 2, p. 526. 1910.

Farrar: Report on outbreaks of disease affecting the cerebrospinal system in the Midland counties and in Dorsetshire. Rep. to the local gov. board on publ. health a. med. sub. New Ser. Nr. 61. London 1912. p. 87.

Feer: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1912.

Franzen: Acute anterior poliomyelitis. Journ. of Minn. state med. assoc. a. N. W. Lancet. 1910. p. 153.

Frisell: Report of a case of epidemic anterior poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. 1911. p. 661.

Fritsch: Zit. von Batten. Brain. Tom. 33, p. 149. 1910/11.

Frost: Epidemiologic studies of acute anterior poliomyelitis. United states publ. health serv. Hyg. lab. bull. Nr. 90. Oct. 1913.

Förster: Zur Symptomatologie der Poliomyelitis anterior acuta. Berl. klin. Wochenschr. 1909. S. 2, 180.

Guillain et Netter: Névrite optique par inflammation rétro-bulbaire au cours d'un état méningé. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913. 17 Oct.

Hamilton: Epidemic anterior poliomyelitis. Journ. of Minn. state med. assoc. and N. W. Lancet 1909. p. 423.

Hammond and Sheppard: An investigation on the blood in cases of acute epidemic poliomyelitis (infantile paralysis). Infantile paralysis in Mass. during 1910. Wright and Potter. Boston 1912. p. 141.

Harbitz und Scheel: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die akute Poliomyelitis und verwandte Krankheiten von den Epidemien in Norwegen 1903—1906. Videnskabs-Selskabets Skrifter I. math.-naturw. Klasse 1907. Nr. 5.

Hennelly: An investigation concerning infantile paralysis as it occurred in the city of Fall River 1910. Infantile paralysis in Mass. during 1910. Wright and Potter. Boston 1912. p. 36.

Hoffmann: Cerebrale und spinale Kinderlähmung bei Geschwistern. Münch. med. Wochenschrift 1904. S. 2251.

— Über eine Epidemie von Poliomyelitis anterior acuta in der Umgebung Heidelbergs im Sommer und Herbst 1908 und bemerkenswerte Beobachtungen aus früheren Jahren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910. S. 146.

Hoyne and Cepelka: Poliomyelitis with some observations on thirty cases. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 1211. 1916.

Kern: Über eine Anstaltsendemie von Heine-Medinscher Krankheit. Münch. med. Wochenschrift 1914. S. 1053.

Kling: Disk. Sv. Läk. Förh. 1911. p. 361.

— Barnförlamningens uppträdande bland den vuxna befolkningen i Stockholm och Göteborg åren 1911 och 1912. Svenska läkaresällskapetshandl. 1914. p. 103.

— et Levaditi: Études sur la poliomyélite aiguë epidémique. Paris 1913.

Koplik: The cerebral forms of poliomyelitis and their diagnosis from forms of meningitis. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 141, p. 788, I. 1911.

Krause: Zur Kenntnis der westfälischen Epidemie von akuter Kinderlähmung. Dtsch. med. Wochenschr. 1909. S. 1822.

— Lehrbuch der klinischen Diagnostik innerer Krankheiten. 1913.

La Fétra: Arch. of pediatr. 1909. p. 328. Zit. von Peabody.

Leegaard: Beretning om en epidemi av poliomyelitis acuta anterior i Bratsbergs amt aar 1899. Norsk magaz. f. laegevidenskaben 1901. p. 377.

— Kliniske og epidemiologiske undersögelser over den akute poliomyelit i Norge med. serligt hensyn paa dess forekomst i aaret 1905. Vidensk. Selsk. Skrift. I. 1908. Nr. 11.

v. Loon: Het voorkomen der ziekte van Heine-Medin in het noorden van ons land. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1914. I, p. 387.

Lovett: A plan of treatement in infantile paralysis. Journ. of the Americ. med. assoc. 1916. p. 421.

Lucas: The diagnosis of infantile paralysis in the prodromal and early acute stage. Mounthly bulletin of the Mass. State board of health. June 1910. Zit. von Peabody.

— and Osgood: Transmission experiment with the virus of poliomyelitis. Finding the virus in the nasal sekretion of a human carrier four mounths after the acute stage of a second attack of poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 60, p. 1611. 1913.

Marie: Zur la coincidence chez un même malade de la paraplégie cérébral infantile et de la paralysie spinale infantile. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1902.

Medin: Om den infantila paralysien, med särskild hänsyn till dess akuta stadium. Nord. med. Ark. 1896.

Morse: Acute poliomyeloencephalitis (infantile paralysis). Boston med. a. surg. journ. Vol. 1, p. 164, I. 1911.

Müller, A.: Eine epidemisch auftretende Erkrankung des Nervensystems auf Nauru. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 14, Nr. 17. 1910.

Müller, Ed.: Über die Frühstadien der spinalen Kinderlähmung. Münch. med. Wochenschrift 1909.

Müller, Ed.: Die spinale Kinderlähmung. Eine klinische und epidemiologische Studie. Berlin: J. Springer 1910.
— Die Frühstadien der epidemischen Kinderlähmung. Cpt. rend. de la soc. int. de péd. I Congrés à Paris 1912. Paris: Steinheil 1913. S. 171.
Möbius: Schmidts Jahrbücher Bd. 204, S. 135. 1884.
Negro: Polioéncephalite aiguë infantile (Strümpell) combinée à la poliomyelite antérieure aiguë. Arch. de psychiatr., neurol., antropol., crim. et med. leg. an XXVI fasc. 1—2. P. 128. 1905. Ref. in Rev. neurol. Tom. 13, p. 618. 1905.
Netter: Un cas de myélite aiguë diffuse, guéri par des injections intrarachidiennes de sérum de sujets antérieurement atteints de paralysie infantile. Sérothérapie de la poliomyélite antérieure. Bull. de l'acad. de méd. 7 avril 1914.
— et Levaditi: Myélites aiguës diffuses et myélites transverses causée par l'agent de la paralysie infantile. Bull. et mêm. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 27 mars 1914.
— et Ribadeau-Dumas: Les manifestations choréiformes dans la poliomyélite (paralysie infantile choréique). Arch. de méd. des enfants Tom. 16. p. 1, 1913.
Neurath: Ein Fall von infantiler Hemiplegie, kombiniert mit poliomyelitischer Lähmung des zweiten Beines. Wien. med. Presse 1901. S. 2114.
— Beiträge zur Anatomie der Poliomyelitis anterior acuta. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wien. Univ. XII, S. 297. Ref. in Neurol. Zentralbl. 1905. S. 855.
— Erfahrungen während der Poliomyelitisepidemie 1908—1909 in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1909.
Neustaedter: Neuropatic constitution an etiological factor in poliomyelitis. The Arch. of Diagn. April 1912.
— The diagnosis and treatement of acute anterior poliomyelitis in the preparalytic stages. New York State journ. of med. 1916. p. 145.
Oppenheim: Zur Encephalitis pontis des Kindesalters, zugleich ein Beitrag zur Symptomatologie der Facialis- und Hypoglossuslähmung. Berl. klin. Wochenschr. 1899.
Oulmond and Bandouin: Zit. von Batten. Brain 1916.
Pasteur: An epidemic of infantile paralysis in children of the same family. Brit. med. journ. Vol. 1, p. 851. 1897.
Peabody, Draper and Dochez: A clinical study of acute poliomyelitis. Monographs of the Rockf. inst. for med. res. Nr. 4. June 1912.
Petrén: Lärobok i intern medicin I. Gyldendalske Boghandel 1915. p. 309.
— et Ehrenberg: Études cliniques sur la poliomyélite aiguë. Nouvelle iconogr. d. l. Salpetrière. Masson. Paris 1909.
Potpeschnig: Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse aus der steiermärkischen Poliomyelitisepidemie im Jahre 1910. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 54, H. 4—6.
Reczeh: Zit. von Müller.
Reece: Report on the prevalence of acute poliomyelitis in Devonshire and Cornwall in 1911. Rep. to the loc. gouvern. board on publ. health a med. sub. New. ser. Nr. 61. London 1912. p. 10.
Sachs: Acute infections transverse myelitis due to the virus of poliomyelitis, complete recovery. Journ. of nerv a. ment. dis. 1911.
Sanz: Uno caso de paralysis espinal infantil recidivada. El signo med. Tom. 43, p. 530. 1915. Zit. von Taylor.
Schidler: The epidemic of spinal disease in Nebraska. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 54, p. 277. 1910.
Schoug: Die Länge der Inkubationszeit bei der akuten Kinderlähmung (Heine-Medinsche Krankheit). Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.
Schwarz: Siehe Kärcher: Epidemische Kinderlähmung. Bericht des Komitees für die Sammelforschung bei der New Yorker Epidemie von 1907. Jena: G. Fischer 1910.
Sheppard: A study of an epidemic of infantile paralysis (acute epidemic poliomyelitis) in Springfield. Mass. in 1910. Infantile Paralysis in Massachusetts during 1910. Wright and Potter. Boston 1912. p. 95.
Sinkler: Disk. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 51, p. 118. 1908.
Sophian: An analytical study of twenty cases of infantile paralysis (poliomyelitis). Arch. of ped. 1912. p. 164.
Spieler: Zur Epidemie der Heine-Medinschen Krankheit (Poliomyelitis acuta anterior) in Wien 1908—1909. Wien. med. Wochenschr. 1910.

Stiefler: Über das Vorkommen der spinalen Kinderlähmung in Oberösterreich in den Jahren 1909 bis 1913. Wien. klin. Wochenschr. 1914. S. 453; 1915. S. 1079.
Strümpel: Über Störungen der Sensibilität bei der akuten Poliomyelitis (Poliomyelitis acuta posterior) nebst Bemerkungen über die Leitung der Sensibilität im Rückenmark. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 45, S. 124. 1912.
Suber: Epidemien av akut barnförlamning inon Limköpings provinsialläkaredistrikt år 1911. Allm. Svenska läkartidningen 1912. p. 657.
Taylor: Recurrent poliomyelitis; second attack after a period of three years. Journ. of nerv. a. ment. dis. Vol. 44, p. 207. 1916.
Tedeschi: Paralysi spinale infantile acuta con emiatrofia facciale ed atrofia del nervo ottico. Atti d. accad. d. scienze med. e nat. in Ferrara 1904. Zit. von Wickman.
Trummp: Erkrankung von Geschwistern an Heine-Medinscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr. Bd. 1, S. 1029. 1913.
Wickman: Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit (Poliomyelitis acuta und verwandter Erkrankungen). Berlin 1907.
— Die akute Poliomyelitis bzw. Heine-Medinsche Krankheit. Berlin: J. Springer 1911.
Williams: A case of Strümpells paralysis combined with infantile paralysis. Lancet 1899.
Wood: Prognosis in infantile paralysis. Boston med. a surg. journ. 5 oct. 1911.
Zappert: Die Epidemie der Poliomyelitis acuta epidemica (Heine-Medinsche Krankheit) in Wien und Niederösterreich im Jahre 1908. Jahrb. f. Kinderheilk. 1910.
— Studien über die Heine-Medinsche Krankheit (Poliomyelitis acuta). Wien: F. Deuticke 1911.

Im Jahre 1917 publizierte ich in „Svenska läkaresällskapets handlingar“ in einer Festschrift für Prof. Alfred Pettersson anläßlich seines 50. Geburtstages (im folgenden wird diese Schrift unter „Handl.“ zitiert) einige Studien über die zweite große Kinderlähmungsepidemie unseres Landes in den Jahren 1911—1913. Die hier vorliegende Arbeit ist Übersetzung des klinischen Teiles der genannten Publikation und soll in einem anderen Band der Ergebnisse von einem zweiten Teil, der die epidemiologischen Untersuchungen enthält, gefolgt werden. Auf Wunsch der Redakteure wird wegen Raummangel sowohl der erste wie der zweite Teil verkürzt wiedergegeben, so zwar, daß ein Teil der Krankengeschichten, Tabellen und Abbildungen sowie ein Teil des übrigen Textes gestrichen oder zusammengezogen und verkürzt wurden. Um nähere Studien in der schwedischen Originalschrift zu erleichtern, ist in der Übersetzung dieselbe Numerierung der Krankengeschichten beibehalten worden wie in den „Handl.“, bei den Tabellen ist die Numerierung des „Handl.“ jeweils in Klammern der laufenden Nummer beigefügt.

Das Material, auf dem die Untersuchungen der Hauptsache nach basieren, besteht aus den von der Staatsmedizinischen Anstalt gesammelten Berichten der behördlichen Ärzte über die in dieser Epidemie aufgetretenen Fälle. Ich selbst hatte Gelegenheit, eine große Anzahl der Fälle zu untersuchen und zu verfolgen, und zwar teilweise in Stockholmer Krankenhäusern, teils in Halland, wohin ich wegen der 1912 dort herrschenden Epidemie von der Königlichen Medizinalverwaltung entsendet worden war.

Die aus den verteilten Frageformularen (s. „Handl.“) entnommenen Angaben waren oft unvollständig. Aber nur in etwa 5 % aller Fälle fehlen Angaben über den klinischen Verlauf (Parese- oder Abortivfälle). In einem noch geringeren Prozentsatz fehlen nähere Angaben über den Ort, an dem der Fall auftrat. Das Kirchspiel oder der ärztliche Bezirk, wo der Fall auftrat, ist aber immer angegeben. Die Mängel in diesen Hinsichten sind somit so unbedeutend,

daß sie auf die gezogenen Schlußsätze nicht namhaft einwirken können. Was die Literatur anlangt, so ist sie bis einschließlich 1916 berücksichtigt.

Hier ebenso wie in der schwedischen Ausgabe habe ich mich veranlaßt gesehen, die alten Bezeichnungen Kinderlähmung und Poliomyelitis beizubehalten, und bin über die Zweckmäßigkeit des neuen Namens Heine-Medinsche Krankheit im Zweifel. Sicher ist zwar, daß die Krankheit nicht in allen Fällen mit Lähmungen einhergeht und nicht immer nur Kinder befällt und daß es in diesen Fällen unangebracht erscheinen kann, die Krankheit Kinderlähmung zu nennen. Aber eine Unregelmäßigkeit in dieser Hinsicht teilt diese Krankheit mit einer Reihe anderer, ohne daß deshalb eine Namensänderung motiviert, ja nicht einmal wünschenswert erschiene. Der Vorschlag z. B., den althergebrachten Namen Scharlach fallen zu lassen, und durch den Namen eines um die Erforschung der Krankheit besonders verdienten Autors zu ersetzen, würde wohl einem jeden als unbegründet erscheinen. Und doch weist die Benennung Scharlach ähnliche Unvollständigkeiten auf wie der Name Kinderlähmung. Denn nicht alle Fälle von Scharlach verlaufen, wie bekannt, mit einer scharlachroten Verfärbung der Haut, die der Krankheit ihren Namen gab, ja manche sogar ganz ohne Ausschlag.

Was den Namen Poliomyelitis epidemica acuta anlangt, so scheint die Forschung zu ergeben, daß poliomyelitische Veränderungen niemals fehlen, welchen Typus die Krankheit auch klinisch annehmen mag. Gegen diesen Namen kann man somit kaum überhaupt berechtigte Einwände erheben.

Prinzipiell müssen die Namen von Krankheiten, welche eine kurze Charakteristik der für die Krankheit wichtigsten Eigenschaften — in klinischer, ätiologischer oder pathologisch-anatomischer Beziehung — enthalten, jenen vorgezogen werden, die in dieser Beziehung nichtssagend sind.

Ich bin daher der Meinung, daß, wenn man die Bezeichnung einer Krankheit, die einen derartigen deskriptiven Namen schon besitzt, abändern will, dies nur dann geschehen dürfte, wenn man dabei die Vorteile, die der alte Name — dessen Unvollkommenheiten zum Trotz — bot, nicht über Bord wirft. Was den Namen Kinderlähmung anlangt, so wäre es von diesem Standpunkt eine naheliegende Umänderung und zweifellos auch eine Verbesserung, wenn wir — eine Namensänderung überhaupt als erwünscht vorausgesetzt — die Kinderlähmung in Analogie z. B. mit dem Scharlach-Fieber (einer fieberhaften Erkrankung, die in typischen Fällen mit einer scharlachroten Verfärbung der Haut einhergeht) als **Lähmungs-Fieber** (eine fieberhafte Erkrankung, welche in ausgebildeten Fällen Lähmungen erzeugt) bezeichnen würden.

Da mir Namensänderungen überhaupt wenig wünschenswert erscheinen und bei der in Frage stehenden Krankheit kaum ein zureichender Grund für eine solche vorliegt, so stehe ich aber davon ab, diesen neuen Namen verbreiten zu wollen, und ziehe es vor, die alten auch inhaltsreichen und für die Krankheit charakteristischen Namen Poliomyelitis acuta epidemica und akute epidemische Kinderlähmung beizubehalten.

I. Disposition.

Die epidemische Kinderlähmung sucht, wie schon aus dem Namen hervorgeht, besonders Kinder auf. Vor allem fallen verhältnismäßig kleine Kinder dieser Krankheit zum Opfer. Doch entfällt auch bei der epidemischen

Kinderlähmung wie bei den meisten als Kinderkrankheiten bezeichneten epidemischen Erkrankungen ein Teil der Fälle auf ältere Kinder und Erwachsene. Von 6775 Lähmungsfällen aus der Epidemie von 1911—1913 in unserem Lande kommen 24,2% (1640 Fälle) auf das Alter von 15 Jahren und darüber.

Die zwei jüngsten Patienten aus dem gesammelten Material meiner Fälle — sie sind übrigens, soweit ich es überblicken kann (abgesehen von einigen nicht ganz sicheren Fällen von angeborener Kinderlähmung) die jüngsten bisher beobachteten — waren 5 bzw. 14 Tage alt, die beiden ältesten 78 bzw. 79 Jahre (s. Fälle 1—4 „Handl.") [1].

Ein Fall von angeborener epidemischer Kinderlähmung wird von dem Provinzialarzt im Distrikt Gillberga in seinem Jahresbericht für 1913 angeführt. Es handelt sich um ein zur Zeit der ärztlichen Untersuchung 13jähriges Mädchen, das 5 Monate, nachdem ihre Mutter von Poliomyelitis befallen worden war, geboren wurde. Das Mädchen (sowie die Mutter) zeigten bei der Untersuchung charakteristische Zeichen einer durchgemachten Kinderlähmung (restierende schlaffe Parese und Atrophie eines Armes). Unzweifelhaft scheint es zu sein, daß die in Frage stehenden Personen die epidemische Kinderlähmung durchgemacht haben. Aber unsicher ist es, wieweit die Lähmungen sich an dem Mädchen schon bei seiner Geburt vorgefunden haben. Die Angaben stammen von keiner medizinisch gebildeten Person (das Kind scheint damals von keinem Arzt untersucht worden zu sein) und dürfen deshalb wohl kaum als ganz sicher betrachtet werden.

In der Literatur habe ich gefunden, daß nur Batten und Fritsch ähnliche Fälle publizieren.

Aber auch gegen diese muß man den Einwand erheben, daß die Annahme, die Krankheit habe schon bei der Geburt bestanden, sich nur auf die Aussagen der Angehörigen gründet. Einer Erkrankung der Mutter an Poliomyelitis wird übrigens keine Erwähnung getan. Und eine solche hätte doch vorausgehen müssen, damit das Kind schon im Mutterleib hätte erkranken können.

Wenn das Vorkommen angeborener Kinderlähmung auch nicht absolut zu bestreiten ist, so kann man doch den sicheren Beweis, daß die Krankheit schon im embryonalen Leben auftritt, bisher nicht als erbracht ansehen.

Schon von alters her ist bekannt, daß die Landbevölkerung bei großen Epidemien in höherem Maße heimgesucht wird als die Stadtbevölkerung. Die Morbidität ist nämlich beim epidemischen Auftreten der Krankheit am Lande größer wie in den Städten. Von recht großem Interesse ist auch — wie in dem weiteren Verlauf dieser Arbeit (siehe den bald folgenden epidemiologischen Teil) noch gezeigt wird — die bisher unbeobachtete Tatsache, daß unter der Landbevölkerung relativ mehr Personen höheren Alters von der Krankheit befallen werden als unter der Stadtbevölkerung.

Was das Geschlecht betrifft, so zeigt Tabelle I, daß bei der zweiten großen Kinderlähmungsepidemie in Schweden die Krankheit durchschnittlich mehr Opfer unter dem männlichen Geschlecht als unter dem weiblichen gefordert hat.

---

[1]) Einen noch etwas älteren Patienten (einen 80jährigen) erwähnt Sheppard in seinem Bericht über die Kinderlähmungsepidemie in Massachusetts 1910.

Tabelle I (I).

Verteilung der Poliomyelitisfälle auf die beiden Geschlechter während der Poliomyelitisepidemie in Schweden 1911—1913.

Jahr	Fälle mit Paresen					Sämtliche Poliomyelitisfälle				
	Männer		Frauen		Summe	Männer		Frauen		Summe
	Anzahl	%	Anzahl	%		Anzahl	%	Anzahl	%	
1911	1 436	54,0	1 224	46,0	2 660	1 929	53,5	1 681	46,5	3 610
1912	1 595	53,3	1 399	46,7	2 994	2 139	53,1	1 890	46,9	4 029
1913	538	55,7	429	44,3	967	654	54,2	553	45,8	1 207
	3 569	53,9	3 052	46,1	6 621	4 722	53,6	4 124	46,4	8 846

Dieselben Verhältnisse finden sich bei der ersten großen Epidemie unseres Landes. Selbst in anderen größeren und kleineren Statistiken fremder Länder findet man fast ausnahmslos ähnliche Verhältnisse (vgl. Tabelle II „Handl.“) [1]).

Tabelle II (III).

Zusammenstellung über das zahlenmäßige Verhältnis des männlichen Geschlechtes (M.) zum weiblichen (W.) in der Gesamtbevölkerung Schwedens (Jahr 1910), in der Summe der an Poliomyelitis Erkrankten (Jahre 1911—1913) und in der Summe der der Krankheit Erlegenen.

Altersklassen	Volksmenge				Erkrankte				Tote			
	Anzahl		Prozent		Anzahl		Prozent		Anzahl		Prozent der Erkrankten	
Jahre	M.	W.	M.	W.	M.	W.	M.	W.	M.	W.	M.	W.
0— 4	316 477	303 041	51,1	48,9	1 284	1 135	53,1	46,9	173	144	13,4	12,6
5—10	295 337	286 239	50,8	49,2	834	751	52,6	47,4	120	114	15,4	15,1
10—14	279 502	270 561	50,8	49,2	516	494	51,1	48,9	109	108	21,1	21,1
15—19	260 421	252 012	50,8	49,2	427	318	57,3	42,7	103	66	24,1	20,7
20—24	227 341	230 195	49,7	50,3	245	163	60,0	40,0	83	43	33,8	26,3
25—29	198 346	205 233	49,1	50,9	111	66	62,8	37,3	39	18	35,1	27,2
30—34	180 000	188 179	48,9	51,1	70	45	60,9	39,1	21	12	30,0	26,6
35—39	155 687	165 358	48,5	51,5	37	23	61,7	38,3	12	6	32,4	26,0
40—44	131 469	146 029	47,4	52,6	29	18	61,7	38,3	9	10	31,0	55,5
45—49	133 723	151 694	46,9	53,1	13	13	50,0	50,0	7	8	53,8	61,5
50—59	225 600	259 831	46,5	53,5	16	9	64,0	36,0	5	6	31,2	66,6
60—69	165 265	197 249	45,6	54,4	9	3	75,0	25,0	2	0	22,2	0,0
70—79	98 751	124 421	44,2	55,8	2	1	66,7	33,3	1	1	50,0	100,0
0—14	891 316	859 841	50,9	49,1	2 634	2 380	52,5	47,5	411	366	15,6	15,3
15—79	1 776 603	1 920 201	48,0	52,0	959	659	59,3	40,7	282	170	29,4	25,0

Es liegt unleugbar nahe, aus der ungleichen Verteilung auf die beiden Geschlechter auf eine stärkere Disposition zur Erkrankung beim männlichen Geschlecht zu schließen. Ohne weiteres ist ein solcher Schluß aber wohl kaum

[1]) Krause erwähnt jedoch, daß er während der Epidemie von 1909 in Westfalen und den Rheinprovinzen das weibliche Geschlecht „etwas mehr“ betroffen fand als das männliche. Ziffern werden nicht mitgeteilt.

berechtigt. Es läßt sich nämlich denken, daß die größere Verbreitung der Krankheit unter dem männlichen Geschlecht auch eine andere Ursache hat. So hat das männliche Geschlecht außerhalb des Hauses eine größere Bewegungsfreiheit und kommt dadurch mit mehr Menschen und mehr Orten in Berührung. Dadurch wird besonders zu Epidemiezeiten die Gefahr eines Kontaktes mit Krankheitsstoffen größer.

In der Absicht, sicherere Anhaltspunkte für die Beurteilung dieser Frage zu gewinnen, habe ich (s. Tabelle II) das zahlenmäßige Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlechte, teils in der gesamten Volksmenge, teils in der Menge der von Poliomyelitis Befallenen, teils in der Menge der der Krankheit Erlegenen untersucht.

Vergleicht man das prozentuale Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlechte, einerseits in der gesamten Bevölkerung, andererseits unter den an Poliomyelitis Erkrankten, so findet man konstant den Prozentsatz der männlichen Erkrankten größer als den Prozentsatz der männlichen Individuen in der gesamten Volksmenge überhaupt. Bezüglich des weiblichen Geschlechts sind die Verhältnisse umgekehrt. So gehören z. B. 50,9% aller Lebenden im Alter von 0—14 Jahren dem männlichen Geschlecht an, während 52,5% aller Poliomyelitisfälle in demselben Alter auf das gleiche Geschlecht entfallen. Die entsprechenden Ziffern für das weibliche Geschlecht sind 49,1% aller Lebenden und 47,5% aller Erkrankten. Vergleicht man auf die gleiche Weise die Altersklasse von 15—79 Jahren, so findet man, daß 48% der Gesamtbevölkerung dem männlichen, 52% dem weiblichen Geschlecht angehören. Dagegen kommen nicht weniger als 59,3% aller Poliomyelitisfälle in diesem Alter auf das männliche, aber nur 40,7% auf das weibliche Geschlecht. Die Tabelle zeigt deutlich, daß mit dem Ende des Kindesalters an die Morbidität des männlichen Geschlechtes bedeutend größer als während des Kindesalters wird. Dies ließe sich als eine Folge der oben genannten ungleichen Lebensführung der beiden Geschlechter ansehen, denn gerade in diesem Alter beginnt dieser Unterschied sich mehr geltend zu machen.

Daß diese Erklärung aber nicht zureichend ist, erhellt aus einem eingehenden Studium der Tabelle. Beachtenswert ist schon, daß auch im jüngsten Alter (0—4 Jahre) der Prozentsatz der erkrankten männlichen Individuen (53,1%) höher ist, als ihrem prozentualen Anteil (51,1%) der gesamten Bevölkerungsziffer entspricht. Denn in diesem Alter kann sich kaum ein Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich ihrer ungleichen Berührung mit der Außenwelt geltend machen.

Daß dieser Faktor — wenn er auch im späteren Alter wirksam ist — nicht der allein ausschlaggebende ist, wird aber beim Studium der Mortalität noch mehr wahrscheinlich. Im jüngeren Alter ist diese ungefähr für beide Geschlechter gleich. Eine unbedeutend größere Mortalität des männlichen Geschlechtes läßt sich doch auch hier nachweisen. Vom Pubertätsalter an wird sie aber für dieses Geschlecht ansehnlich größer. Besonders tritt dies im Alter von 15 bis 39 Jahren hervor. Von da an beobachtet man einen Umschlag. In diesem vorgerückten Alter ist das Material doch so unbedeutend, daß dem daraus gewonnenen Ziffernresultat kein allzu großer Wert beigemessen werden darf.

Das Material, das der in Frage stehenden Untersuchung zugrunde liegt, scheint mir — mit Ausnahme der älteren Dezennien — doch so groß, daß die

Unterschiede zwischen den Geschlechtern, auf die hingewiesen worden ist, kaum auf Zufall beruhen können. Es scheint somit wahrscheinlich, daß nicht nur die lebhaftere Berührung des männlichen Geschlechtes mit der Außenwelt, sondern die männliche Konstitution an und für sich ein prädisponierendes Moment für das Zustandekommen einer Poliomyelitisinfektion abgibt. Diese Disposition scheint der Hauptsache nach erst nach der Pubertät einzutreten.

Außer der obengenannten ungleichen Alters-, Bevölkerungs- und Geschlechtsdisposition könnte man bei der epidemischen Kinderlähmung — wie bei den anderen epidemischen Erkrankungen — eine ungleiche individuelle Empfänglichkeit annehmen.

Darauf deutet unter anderem, daß nicht immer die jüngsten Mitglieder einer Familie befallen werden. Wenn sie auch meist die Opfer der Krankheit sind, so finden sich doch auch zahlreiche Beispiele, daß die jüngsten Kinder verschont blieben. Eine Reihe von Beobachtungen gehen auch dahin, daß Kinder einer Familie, in der, nach allem zu schließen, eine günstige Infektionsmöglichkeit vorlag, von der Krankheit unberührt blieben, während beide Eltern erkrankten.

Die individuelle Disposition resp. Widerstandskraft scheint sich jedoch manchmal im Laufe der Zeit zu ändern. Darauf deutet unter anderem, daß einige Kinder einer Familie verschont bleiben, während die übrigen erkranken, um dann doch nach Monaten oder Jahren selbst von der Krankheit ergriffen zu werden. Derartige Beobachtungen finde ich in meinem eigenen Material in mehr als 10 Fällen.

Auf eine derartige zeitweilig gesteigerte Empfänglichkeit für das Gift dürfte es auch beruhen, daß eine Person Monate hindurch der Infektion ausgesetzt sein kann, ohne zu erkranken, ohne doch, wie es sich später zeigt, gegen die Krankheit immun zu sein. Eine derartige Beobachtung liegt aus Ulricehamm aus der Epidemie von 1911 vor. Eine Pflegerin des Städtischen Krankenhauses hatte während $2^1/_2$ Monaten, genauer gesagt vom 19. 6. an, 17 Poliomyelitisfälle gepflegt, bevor sie selbst am 1. 9. an typischer Poliomyelitis erkrankte (Lähmung der rechten Schulter und des Armes). Hier bestand die Infektionsgefahr während ein und derselben Epidemie. Es ist daher nicht wohl begründet, die Ursache der schließlich eintretenden Infektion in einer Virulenzsteigerung des Erregers zu suchen.

Ganz von der Hand gewiesen kann diese Möglichkeit aber weder in diesem Fall noch in jenem werden, in dem die Kinder erst nach Monaten oder Jahren doch erkrankten.

Daß allgemeine Entkräftung, Erkältungen oder Krankheiten im allgemeinen das Eindringen der Infektion begünstigen, ist oft vermutet worden. Besonders wahrscheinlich erscheint dies, wenn die Poliomyelitis im Anschluß an eine andere Krankheit, gleichsam als deren Fortsetzung, auftritt.

In 6 Fällen sind frisch entbundene Frauen so kurz post partum an Poliomyelitis erkrankt, daß man geneigt ist, in der Entbindung ein prädisponierendes Moment für das Zustandekommen der Infektion zu sehen. Besonders wahrscheinlich erscheint dies in folgendem Fall. Nach einem Familienfest auf einem Landgut in Uppland erkrankten eine Reihe der Teilnehmer unter Umständen, die vermuten lassen, daß der Infektionsstoff bei dem Fest selbst übertragen

wurde. Nicht weniger wie drei Personen von verschiedenen Hausständen erkrankten 5 bzw. 6 und 7 Tage nach dem Fest an typischer Poliomyelitis. Eine der am Fest teilnehmenden Personen, eine 26 jährige Frau, deren eigenes 2 jähriges Kind zu den genannten Erkrankten gehörte, war jedoch gesund, als das Kind erkrankte und auch als sie eine Woche später ein Mädchen gebar. Fünf Tage nach der Entbindung, also nach einem Zeitraum, der der Inkubationsdauer der anderen Erkrankten entspricht, erkrankte aber auch die frisch entbundene Mutter und das Neugeborene an typischer Poliomyelitis.

In vielen Fällen sind auch gravide Frauen an Poliomyelitis erkrankt. Die Anzahl dieser Fälle ist aber nicht so groß, daß man daraus schließen könnte, die Gravidität sei ein besonders prädisponierendes Moment. Nähere Untersuchungen in dieser Richtung könnten indessen nicht angestellt werden, man kann daher die Möglichkeit, daß die Gravidität in dieser Hinsicht eine Rolle spielt, nicht ausschließen. In der Literatur finden sich sogar Angaben, die dafür sprechen. So fand Canestrini unter 14 von an Poliomyelitis erkrankten Frauen im Konzeptionsalter nicht weniger wie 6 (42 %) gravide. Alle, bis auf eine befanden sich am Ende der Schwangerschaft.

Es finden sich keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß erbliche Verhältnisse eine größere Rolle als prädisponierendes Moment spielen können. In einem einzigen Fall meines eigenen Materials ist angegeben, daß der Vater des in Frage stehenden Kindes vor 3 Jahren „unter Symptomen, die auf Poliomyelitis deuten“ erkrankt sein soll, und in einem anderen (es handelte sich um einen 20 jährigen Knecht), daß der Enkel des Patienten im Alter von 4 Jahren ohne eruierbaren Grund an einem Bein lahm wurde. Dieses atrophierte später. Ein Vetter des Patienten wurde auch mit 6 Jahren am rechten Bein lahm, die Muskulatur atrophierte. Dies ist, will mir scheinen, ein recht dürftiges Resultat. Auch in der Literatur findet man keine Angaben darüber, daß die Krankheit gewisse Familien besonders heimsuche.

Neustaedter fand in seinem Material (25 Poliomyelitisfälle) eine neuropathische Belastung bei 19 Fällen (76 %). Daher ist er geneigt, in einer neuropathischen Belastung ein prädisponierendes Moment zu sehen. Nähere Untersuchungen in dieser Richtung standen mir nicht zur Verfügung. Doch habe ich aus eigener Erfahrung, in Übereinstimmung mit einer Reihe anderer Beobachter, den Eindruck gewonnen, als wäre eine neuropathische Konstitution oder Belastung in dieser Hinsicht nicht von größerer Bedeutung.

Im übrigen sucht die Krankheit ihre Opfer unter hoch und niedrig. Keine bestimmte Berufsklasse ist ihr besonders ausgesetzt.

II. Inkubation.

Der Versuch, die Inkubationszeit zu bestimmen, gründet sich auf die, wie mir scheint, ganz richtige Annahme (siehe den bald folgenden epidemiologischen Teil meiner Poliomyelitisstudien), die epidemische Kinderlähmung sei zu der Gruppe der sog. kontagiösen Krankheiten zu rechnen.

Was die Länge der Inkubationszeit anlangt, so divergieren die Meinungen sehr beträchtlich darüber.

Bryhni dürfte der erste gewesen sein, der sie zu bestimmen versucht hat. Er nimmt als Inkubationszeit die Zeit an, die zwischen zwei Erkrankungen

in derselben Familie (Haus) liegt. So ergibt sich eine Schätzung der Inkubationszeit auf 1—3 Tage. Wickman gibt in seinen Studien über die erste große Epidemie in unserem Lande die Inkubationszeit mit durchschnittlich 1—4 Tagen an. Seinen Berechnungen legt Wickman die Zeit zugrunde, die zwischen dem ersten und zweiten Fall in einer Familie, in der mehrere Erkrankungen auftreten, verstreicht.

Gegen diese Art der Berechnung sind nicht unbegründete Einwände erhoben worden. Man kann die Möglichkeit nämlich nicht ausschließen (dies gilt auch für die Berechnung nach Bryhni), daß die verschiedenen Familienmitglieder gleichzeitig von derselben Infektionsquelle angesteckt wurden. Dies scheint in einer nicht geringen Anzahl von Fällen wahrscheinlich. Unter allen Umständen dürfte es sicherer sein, zur Berechnung der Inkubationszeit nur jene Fälle heranzuziehen, bei denen der Zeitpunkt der direkten oder indirekten Berührung des ersterkrankten Familienmitgliedes mit der wahrscheinlichen Infektionsquelle genau bekannt ist. Eine derartige Berechnungsart hat Müller in 6 von ihm beobachteten Fällen angewandt, wobei er zu dem Schluß kam, die Inkubationszeit belaufe sich mindestens auf 5 Tage, in der Regel aber auf eine Woche. Auch Wickman scheint sich später der Auffassung einer längeren als 1—4tägigen Inkubationszeit angeschlossen zu haben.

Zappert glaubt die Inkubationszeit mit 8—14 Tagen annehmen zu müssen. Eine Stütze für diese Ansicht sieht er darin, daß die Zeit, die zwischen den einzelnen Fällen in einer Familie verstreicht, oft nicht weniger beträgt. Hierzu rechnet er die Krankheitsfälle nicht, die nur wenige Tage nach dem ersten Fall auftreten und bei denen er geneigt ist, eine gleichzeitige Infektion anzunehmen. Zweitens hält er es für wahrscheinlich, daß die Inkubationszeit länger ist, wenn sich der Virus, wie unter normalen Verhältnissen, durch „eine äußere Pforte“ eindrängen muß, nicht aber wie bei dem Poliomyelitisversuch an Affen direkt intracerebral oder intraperitoneal eingebracht wird. In einem solchen Fall beläuft sich die Inkubationszeit auf 5—10 Tage.

Bei 45 Fällen meines eigenen Materials habe ich, unter Ausschließung der genannten Fehlerquellen, versucht, die Inkubationszeit festzustellen. Doch wird eine Bestimmung auch unter solchen Verhältnissen nur annähernd richtig. Die Unmöglichkeit, anwesende Virusträger zu diagnostizieren, macht das sichere Bestimmen der Infektionszeit fraglich. Tritt der Fall während einer Epidemie auf und kann daher der in Frage stehende Ort als Heimstätte einer größeren Menge Virusträger angesehen werden, so muß man noch mehr wie in epidemiefreien Orten damit rechnen, daß die Infektion auf andere Weise erfolgt ist, als dem Beobachter am wahrscheinlichsten erscheint. Wenn das Zusammentreffen mit der ansteckenden Person oder einer Person aus einem angesteckten Hause mehr als einmal erfolgt ist, so schwebt man in der Unsicherheit, von welchem Tag an die Inkubationszeit zu berechnen ist. Schließlich ist noch zu bedenken, daß, wenn eine Person bei einer Gelegenheit den Infektionsstoff aufgenommen hat, daraus noch nicht ohne weiteres hervorgeht, daß die Infektion zur gleichen Zeit stattgefunden haben muß. Wenn somit die Berechnung der Inkubationszeit nach den genannten Prinzipien auch nicht als unbedingt zuverlässig betrachtet werden kann, so gibt es dafür keine andere Möglichkeit, sie festzustellen.

Ich teile hier weiterhin einen kurzen Auszug aus einigen Krankengeschichten der 45 Fälle mit, die mein Material bilden. Diese Fälle scheinen mir — mit

schon erwähntem Vorbehalt — zur Berechnung der Inkubationszeit geeignet [1]).

II. In Sollefteå erkrankte am 25. 5. 1911 ein 15jähriger Knabe an typischer Poliomyelitis mit Lähmung der Rücken- und Armmuskulatur. Er wurde am 30. 5. ins Krankenhaus aufgenommen und dort bis zum 12. 9. in Pflege gehalten. Am 6. 6. erkrankte sein 11jähriger Bruder (II) mit Rachenkatarrh, Fieber und Kopfweh. Am 6. Krankheitstage traten Lähmungen in der Rückenmuskulatur und in beiden Beinen auf. In diesem Jahr war bisher kein anderer Poliomyelitisfall in diesem Distrikt beobachtet worden und erst im September trat wieder einer auf.

III. Am 16. 9. 1911 erkrankte ein 4jähriges Mädchen I. M. (Stegehäll, Kirchspiel Kristberg) an, wie es sich später zeigte, epidemischer Kinderlähmung. Sie starb dortselbst am 21. 9. Am 17. 9. war eine Kätnersfrau aus Stora Pellekullen — im selben Kirchspiel — zu Besuch in Stegehäll. Sie nahm das damals schon kranke Kind eine Weile auf ihren Schoß. Am folgenden Tag war der Kätner selbst zu Besuch bei der Familie in Stegehäll und nahm dort einen Imbiß ein. Am 28. 9. erkrankte seine 4jährige Tochter (III) mit Kopfschmerzen, Fieber, Schnupfen, heftigen Rückenschmerzen und Zuckungen in Armen und Beinen mit darauffolgender Lähmung derselben. In dieser Gegend war weder in diesem Jahr noch in dem Jahr vorher ein Poliomyelitisfall beobachtet worden.

IV. Am 25. 12. 1911 erkrankte in Händelö (Kirchspiel St. Johannes) ein 8jähriger Knabe. Am 31. 12. stellte sich Lähmung eines Armes und beider Beine ein. Während der ersten Krankheitstage des Knaben, genauer gesagt vom 24.—27. Dezember war ein 17jähriger Knabe (IV) aus Björnbomstorp im Kirchspiel Jonsberg bei der Familie des Kranken zu Gast. Er schlief während dieser Zeit mit dem Kranken in einem Bett. Am 27. 12. reiste er nach Hause zurück und erkrankte dort am 28. 12. an typischer Poliomyelitis mit Lähmung des Beines und der Rückenmuskulatur. In diesem Teil von Östergötland war vorher kein Fall von Poliomyelitis aufgetreten.

VI. Am 21. 8. 1911 erkrankte in Storvik der 23jährige Meiereieleve E. N. an typischer Poliomyelitis mit Lähmung beider Arme und des linken Beines. Er wurde am 25. 8. in das Spital von Gävle aufgenommen. Das war der erste Fall, der in diesem ärztlichen Distrikt vorkam. Der Mann war 14 Tage vor seiner Erkrankung von Västerås (in Västerås waren im Juli und August mehrere Fälle von Poliomyelitis aufgetreten) nach Storvik gekommen. Am 24. 8. erkrankte ein anderer Meiereieleve, der mit dem erstgenannten zusammengewohnt hatte, mit Stechen im linken Hypochondrium. Er kann sich nur schwer im Bett umdrehen oder aufstehen. Die Ursache ist aber keine Schwäche der Rücken- oder Beinmuskulatur, sondern die Folge des Stechens und der Empfindlichkeit der Milzgegend. Die Milz ist palpabel, bedeutender Meteorismus, keine Lähmungen, Reflexe normal. Der Patient wurde unter Poliomyelitisverdacht ins Spital geschickt, nach einigen Tagen aber wieder entlassen. Am 1. 9. besuchte er einen Hof, der an die Meierei grenzte. Am 13. 9. erkrankte dort ein 2jähriger Knabe (VI) unter Zuckungen im ganzen Körper, am folgenden Tage spastische Steife beider Beine; die Füße in Equinus-Stellung. Unterstützt steht er auf den Zehenspitzen aufrecht. Keine Affektion der Arme oder des übrigen Körpers, keine Lahmheit. Nach dem 19. 9. scheint die Spastizität im Abnehmen und von Anfang Oktober an bessert sich das Befinden des Patienten zusehends, so daß er bei seiner Entlassung aus dem Spital am 4. 11. keine Spur von Paresen aufwies.

VII. Am 12. 9. 1911 erkrankte in Bortan im Kirchspiel Gunnarskog ein 13jähriger Knabe (VII) mit Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen und Fieber; zwei Tage darauf wurde der rechte Arm und beide Beine gelähmt. Der Knabe hatte am 3. 9. das Armenhaus von Gunnarskog in Stommen besucht und hatte dort eine Weile neben einem kürzlich an Poliomyelitis erkrankten 21jährigen Mann, welcher am 5. 9. der Krankheit erlag, gesessen.

VIII. Am 14. 9. erkrankte in Mangen im Kirchspiel Gunnarskog ein 10jähriger Knabe (VIII) mit Fieber, Kopfschmerzen und allgemeinem Unwohlsein. Zwei Tage darauf wurde sein linker Arm und sein linkes Bein gelähmt. Der Vater des Knaben besuchte am 3. 9. das Armenhaus von Gunnarskog, wo eine politische Versammlung abgehalten wurde. Wie schon erwähnt, lag zu dieser Zeit der 21jährige Poliomyelitiskranke dort. Diese

[1]) Die hier mitgeteilten Fälle, mit Ausnahme von Fall XXXII und XLIII, gehören zu den in der Tabelle III als „sicherste" bezeichneten Fällen. (Betreffs der Fälle I, V, X—XX, XXVII, XXVIII, XXXIV, XXXVI, XXXIX und XLIV siehe „Handl.".)

3 Fälle in Bortan, Stommen und Mangen sind die einzigen, die während dieses Jahres in diesem ärztlichen Distrikt beobachtet wurden.

IX. Im Dorfe Svartnö, im Kirchspiel Börstils, erkrankte am 23. 10. 1911 ein 8jähriges Mädchen mit Lähmung des Rückens und beider Beine. In dieser Gegend war seit einem Jahre kein Poliomyelitisfall aufgetreten. In den nächsten Tagen 26. 10., 28. 10. und 30. 10. erkrankten drei weitere Personen dieses Hauses an typischer Poliomyelitis. Am 24. 10. hatte ein Seemann aus dem 0,5 Meilen entfernten Djuphagen im selben Kirchspiel die Familie besucht. Am 27. 10. erkrankte dessen Nichte, ein 16jähriges Mädchen (IX) mit Fieber und Kopfschmerzen. Am 3. Tage traten an verschiedenen Stellen der Arme, der Beine und der Zunge Lähmungen auf.

XXI—XXVI. Im Dorfe Brista im Kirchspiel Husby Erlinghundra wurde bei der Familie A. ein Familienfest am 9. 9. 1911 abgehalten. An diesem Fest nahmen außer den Hausbewohnern noch teil: eine Tochter Frau J. aus dem Kirchspiel Sollentuna mit ihrem Kinde Margit, eine Tochter Frau H. aus Stockholm mit ihrem Kinde Britta (sie hatte sich während des Sommers bei ihrer Schwester in Sollentuna aufgehalten), eine Tochter Frau E. A. aus Tollsta im Sprengel Odensala mit ihrem Kinde Ingrid. In allen diesen Familien traten nun Fälle von Kinderlähmung auf. Die im Hause lebende 21jährige Edith (XXI), Tochter der Familie A., erkrankte am 15. 9. an typischer Poliomyelitis mit Lähmung beider Beine. Margit J. (XXII), $3^1/_2$ Jahre alt, erkrankte am 13. 9. unter den Symptomen eines akuten Magen-Darmkatarrhs, aber ohne Lähmungen. Britta H. (XXIII), $2^1/_2$ Jahre alt, erkrankte am 14. 9. unter den gleichen Symptomen, die aber von typischen Lähmungen gefolgt waren. Ingrid A. (XXIV), $1^1/_2$ Jahre alt, erkrankte am 16. 9. in Tollsta und wurde an beiden Beinen gelähmt. Ihre Mutter (XXV), 26 Jahre alt, gebar am 22. 9. ein Mädchen. Sie erkrankte am 27. 9. typisch an Poliomyelitis mit Parese beider Arme und beider Beine. Gleichzeitig erkrankte das neugeborene Kind (XXVI) an Poliomyelitis und erlag ihr nach 12 Tagen. Weder in Sollentuna noch in Husby Erlinghundra war vorher im Laufe dieses Jahres ein Fall von Poliomyelitis aufgetreten, dagegen war in Stockholm die Krankheit den ganzen Sommer hindurch epidemisch.

XXIX. Am 10. 11. 1912 erkrankte in Grenby, Kirchspiel Vaksala, ein 5jähriger Knabe mit Fieber und Erbrechen, doch besserte sich sein Zustand nach einigen Tagen. Am 14. 10. reiste er zu seinen Großeltern nach Prästtorp im Kirchspiel Almunge. Am 16. 10. erkrankte er neuerdings. Am 20. 10. reiste er wieder nach Hause. Den Weg zur Station legte er teilweise zu Fuß, teilweise von seinem Großvater getragen zurück. Kurz darauf trat bei dem Knaben Lähmung des einen Beines, des linken Armes und der Bauchmuskulatur auf. Am 8. 11. erkrankte der 51jährige Großvater (XXIX) an Poliomyelitis mit Lähmungen an Armen und Beinen. In Almunge war vorher kein Fall von Poliomyelitis beobachtet worden.

XXX—XXXII. Der 28jährige Landarbeiter Karl O. (XXX) reiste am 7. 10. 1912 von seinem Heim in Söder-Edinge im Kirchspiel Upplands-Tuna nach Uppsala, um den dort abgehaltenen Jahrmarkt zu besuchen. Er wohnte und aß in Grenby, Kirchspiel Vaksala, in einem Hof, der an einen anderen grenzte, wo am 10. 10. ein Poliomyelitisfall aufgetreten war. Wieder zu Hause angekommen, erkrankte er am 13. 10. an Poliomyelitis mit Lähmung der Arme, Beine und der Bauch- und Blasenmuskulatur. In seinem Heimatsdorf, in dem er sich mit Ausnahme dieser Reise lange Zeit ununterbrochen aufgehalten hatte, war vorher kein Lähmungsfall aufgetreten. Nach seiner Erkrankung traten aber noch zahlreiche andere Fälle auf.

Der erste davon galt einer Hebamme Hanna L. (XXXI), 30 Jahre alt, die in Tuna, im gleichen Kirchspiel, wohnte. Sie war am 17. 10. zu dem obengenannten Landmann gerufen worden, um ihm einen Einlauf zu geben. Sie aß und trank in dem Hause und hielt sich dort bis zum nächsten Tage auf. Am 23. 10. erkrankte sie an Poliomyelitis und ein paar Tage später trat eine Parese des rechten Armes auf.

Am 30. 10. erkrankte der 7jährige Knabe Bror A. (XXXII) aus Öster-Edinge im Kirchspiel Upplands-Tuna an Poliomyelitis. Im Hause dieses Patienten war eine Person (die bei dem obengenannten Landmann gearbeitet hatte) am 27. 10. zu Besuch, trank Kaffee usw.

XXXIII. Am 28. 10. erkrankte die 14jährige Edith A. (XXXIII) aus dem Brobyhof im Kirchspiel Söderby-Karl an Poliomyelitis mit Lähmung des linken Beines. Am 24. 10.

war einer ihrer Brüder nach Hause gekommen, der im Dorfe Brödlunda diente und dort mit dem Vater eines an Poliomyelitis erkrankten (Lähmung beider Arme und des linken Beines) 7jährigen Mädchens zusammengetroffen war. Im Kirchspiel Söderby-Karl war vorher kein Fall von Poliomyelitis beobachtet worden.

XXXV. Ein 15jähriges Mädchen (XXXV) begab sich am 1. 8. von Töcksmark, wo es längere Zeit geweilt hatte, nach seinem Heim im Kirchspiel Torrskog. In Töcksmark war in diesem Jahr und in den vorhergehenden Jahren kein Fall von Poliomyelitis aufgetreten. Auf dem Heimweg besuchte es seine Schwester in Silbodal, die in einem Hause diente, in dem am selben Tag ein Kind, wie es sich später zeigte, an Poliomyelitis erkrankt war. Es spielte mit dem Kinde und blieb bis zum nächsten Tag in dem Hause. Es setzte seine Reise dann fort und erkrankte, zu Hause angelangt, am 13. 8. an Kinderlähmung. Auf dem Weg zu seiner Schwester, die $2^1/_2$ Meilen von seinem Aufenthaltsort in Töcksmark wohnte, wurde es von einem heftigen Regen überrascht und vollkommen durchnäßt.

XXXVII—XXXVIII. Am 5. 7. 1912 erkrankte der 5jährige Knabe S. D. aus Västerlösa im Kirchspiel Västerlösa mit Fieber, Kopfschmerzen und Benommenheit. Am nächsten Tag scheinbar wieder ganz gesund, begleitete er seine Eltern und Geschwister zu einem Familienfest in Tornby (Kirchspiel Fornåsa, 15 km von Västerlösa). Dort traf die Familie D. auch noch eine Familie P. aus Borringe im Kirchspiel Elvestad. Die Familie D. begleitete die Familie P. nach deren Haus und übernachtete dort in der Nacht auf den 7. 7. Am 7. 7. fuhr die Familie D. wieder nach Hause nach Västerlösa. Hier erkrankte der schon genannte Knabe aufs neue am 9. 7. mit Nackensteife, Fieber, ataktischem Gang, Nystagmus und Lähmung der Blasenmuskulatur. Am 8. 7. und 10. 7. erkrankten zwei Geschwister des Patienten mit Abortivsymptomen. In der Familie P. erkrankte am 10. 7. eines der Kinder (XXXVII) mit Kopfschmerzen, Fieber und Erbrechen. Am 11. 7. erkrankte ein anderes Kind dieser Familie, ein 4jähriges Mädchen. Bei ihr traten nach einigen Tagen Paresen in beiden Beinen auf. Später (am 14. 7. und 17. 7. erkrankte noch ein Kind dieser Familie und ein 15jähriges Kindermädchen. Auch in der Familie J. in Tornby erkrankten am 10. 7. (XXXVIII) und 27. 7. zwei Kinder mit Abortivsymptomen. In diesem Jahr war vorher kein Fall in Elvestad und Fornåsa aufgetreten.

XL. In Lundholmen im Kirchspiel Thorsås erkrankte am 29. 10. 1912 ein 13jähriger Knabe Isaak K. (XL) an Kinderlähmung und starb daran 5 Tage später. Er hatte während des Konfirmationsunterrichtes neben einem Knaben gesessen, dessen zwei Geschwister am 20. 9. und 25. 9. an Kinderlähmung erkrankt waren. Der Knabe und seine Familie waren während 3 Wochen isoliert und er hatte nur am 22. 10. und 23. 10. am Konfirmationsunterricht teilgenommen. Nur diese zwei Fälle waren vorher in dieser Gegend aufgetreten.

XLI—XLIII. Am 25. 7. 1912 erkrankte die 9jährige Alva A. (XLI) aus Hornsund im Kirchspiel Flen an Poliomyelitis mit Lähmung des rechten Armes und linken Beines. Am selben Tag erkrankte ihr 13jähriger Bruder (XLII) und starb daran am 28. 7.

Vorher hatte (am 18. 7. und 21. 7.) ein anderer Bruder, der 16jährige Herrmann, der als Knecht auf Sjöstugan in der Gemeinde Lilla Mellösa diente, seine Eltern besucht. Am 22. 7. erkrankte er an, wie es sich später zeigte, Kinderlähmung (Lähmung der Arme und Beine). Eine 5jährige Schwester (XLIII) dieser beiden war damals wegen einem Nasenleiden im Spital zu Flen. Ihre Mutter besuchte sie dort am 27. 7. Am 30. 7. erkrankte auch dieses Kind an Poliomyelitis mit Lähmung des rechten Beines. In der zweiten Hälfte Juli war in derselben Gemeinde, nicht aber im selben Flecken ein Poliomyelitisfall aufgetreten.

XLV. Am 14. 8. 1913 erkrankte im Lungnviker Sägewerk, Kirchspiel Bjärtrå, die 6-jährige Erika A. (XLV) typisch an Poliomyelitis mit Lähmung beider Beine. Bei einem $^1/_2$ Meile entfernt wohnenden Bauer war am 25. 7. ein Sohn an Poliomyelitis erkrankt. Dieser Bauer kam gewöhnlich einmal in der Woche zu der Familie in Lugnvik, um Butter zu bringen. Am 31. 7. und 14. 8. war er zum letzten Male bei der Familie. Dies war der erste Fall in dieser Gegend.

In der folgenden Tabelle III (ebenso wie in einer detaillierteren Tabelle VI, s. „Handl.“) ist die kürzest anzunehmende Inkubationszeit (Anzahl der Tage,

die verflossen, seit die ersterkrankte Person mit der wahrscheinlichen Infektionsquelle zum letzten Male in Berührung war) in der Kolonne „mindestens" eingetragen. Die mutmaßlich längste Inkubationszeit (Anzahl der Tage, die seit der ersten Berührung mit der wahrscheinlichen Infektionsquelle verflossen) ist in der Kolonne „höchstens" angegeben. Da die Übertragung der Infektionsstoffe von Person zu Person, wie zahlreiche Exempel zeigen, sehr leicht zu geschehen scheint, so habe ich in der Kolonne „wahrscheinlich" die Zeit eingetragen, die zwischen dem ersten Zusammentreffen und der Erkrankung liegt.

Was den Fall XXV anlangt, so ist die kürzere Zeit als die wahrscheinlichere anzunehmen. Fall XXI—XXV haben sich nämlich bei derselben Gelegenheit der Ansteckung ausgesetzt. Für die Fälle XXI—XXIV ist die Inkubation recht kurz (4—7 Tage). Würde man für den Fall XXV denselben Infektionstag wie für die anderen Fälle annehmen, so würde sich indessen eine Inkubationsdauer von 18 Tagen ergeben. Die Inkubationsdauer aller Fälle stimmt dagegen überein und entspricht auch der in der Regel gefundenen (s. unten), wenn man für Fall XXV den Tag der Entbindung als Tag der stattgefundenen Infektion annimmt. Die Frau erkrankte nämlich 5 Tage post partum an Poliomyelitis. Es liegt nahe zu vermuten, und ist, nach dem, was ich im vorhergehenden Kapitel gesagt habe, auch nicht unwahrscheinlich, daß erst durch den Kräfteverlust bei der Entbindung der Infektion die Pforte geöffnet wurde. Die Annahme einer 5tägigen Inkubationsdauer auch bei diesem Fall gewinnt durch die gleichzeitige Erkrankung des neugeborenen Kindes (XXXVI) noch mehr Halt.

Eine Zusammenfassung der Untersuchungsresultate zeigt also, daß unter 42 Fällen mit kürzester berechneter Inkubationszeit (siehe die Kolonne „mindestens") nur 4 (9,5 %) und unter 45 Fällen bei längster berechneter Inkubationszeit (siehe die Kolonne „höchstens") nur 3 (6,6 %) eine kürzere als 3tägige Inkubationszeit aufwiesen.

Nur in 2 Fällen von 42 (4,7 %) resp. in 3 Fällen von 45 (6,6 %) war die Inkubationszeit länger als 12 Tage. Somit würde die Inkubationszeit in der Regel binnen 3—12 Tagen fallen. Die unvergleichlich größte Anzahl der Fälle wiesen aber eine Inkubationsdauer von 3—7 Tagen auf.

In den beiden Gruppen „mindestens" und „höchstens" bilden die Fälle mit einer 3—7tägigen Inkubationszeit weitaus die Mehrzahl, das ist 28 (66,6 %) und 29 (64,4 %) aller überhaupt untersuchten Fälle. Als „sicherste Fälle" habe ich nur jene bezeichnet, die in Orten aufgetreten sind, in denen kaum je vorher sich ein Poliomyelitisfall gezeigt hatte. Gewiß liegt dort die geringste Möglichkeit verschiedener Infektionsquellen vor und damit die größte Wahrscheinlichkeit, daß die angenommene Inkubationszeit auch die wirkliche ist. Weniger zuverlässig für die Berechnung der Inkubationszeit sind, wie schon gesagt, jene Fälle, die in Gegenden auftreten, wo die epidemische Kinderlähmung schon mehr oder weniger epidemisch herrscht.

In nicht weniger als 23 Fällen (95,8 %) von 24 als „sicherste" bezeichneten Fällen belief sich die Inkubationszeit auf 4 Tage oder mehr. Nur in einem Fall (4,2 %) betrug sie weniger als 4 Tage und nur in 2 Fällen mehr als 12 Tage. In der Mehrzahl der Fälle aus diesem genau ausgewählten Material findet man eine Inkubationszeit von 4—7 Tagen. In 15 Fällen (62,5 %) bewegt sie sich innerhalb dieses Zeitraumes.

Tabelle III (V).

Übersicht über die Inkubationszeit.

Inkubationszeit (Tage)	Angabe der Fälle mit einer Inkubationszeit, die **mindestens, höchstens, wahrscheinlich** der Anzahl der Tage in der ersten Kolonne entsprechen.								
	mindestens		höchstens		wahrscheinlich				
	eigenes Material				24 „sicherste" Fälle meines eigenen Materiales		30 Fälle aus der Literatur	Summe aller Fälle	
1	1	9,5%		6,6%					
2	3		3						
3	7		5		1		1	2	
4	10		5		5		1	6	
5	6	66,6%	11	64,4%	3		4	7	
6	2		3		3	62,5%	4	7	51,9%
7	3		5		4		5	8	
8	1		1				3	4	
9	1		1		1		3	4	
10	2						6	6	
11	3		5		2		2	4	
12	1		3		3			3	
13									
14	1		1		1			1	
15									
16							1	1	
17		4,7%							
18			1						
19	1								
20				6,6%					
21									
22									
23									
24									
25			1		1			1	
Summe aller Fälle	42		45		24		30	54	

Aus der Untersuchung geht hervor, daß die Inkubationszeit selten weniger wie 4 und selten mehr wie 12 Tage beträgt und daß sie, wie aus den „sichersten" Fällen zu schließen ist, meist 4—7 Tage dauert.

Eigentümlicherweise verteilen sich die Fälle mit einer längeren als 7tägigen Inkubationszeit nicht auf die nächsten Tage (8. bis 10. Tag), sondern auf den 11.—12. Tag. Diese Unregelmäßigkeit dürfte aber eher dem Zufall zuzuschreiben sein. Stünde ein größeres Material zur Verfügung, so würde sie wahrscheinlich verschwinden. Bei der Zusammenstellung aller „sichersten" Fälle aus meinem eigenen Material und aller mir aus der Literatur bekannten Fälle, die den genannten Anforderungen bei der Berechnung der Inkubationszeit einigermaßen entsprechen, zeigt sich (s. Tabelle III) auch eine gleichmäßigere Verteilung. Wie aus der letzten Kolonne dieser Tabelle hervorgeht, gelangt man übrigens zur selben Auffassung über die Dauer der Inkubationszeit, wenn man nur mein

Material, als wenn man das gesammelte Material berücksichtigt. Bei 96,3 % dieser 54 Fälle beträgt die Inkubationszeit mindestens 4 Tage, ein Prozentsatz, der sich fast mit dem aus meinem eigenen Material hervorgegangenen (95,8 %) deckt.

Die Anzahl Fälle mit einer 4—7tägigen Inkubationszeit ist dagegen geringer als in meinem Material. Sie machen nämlich nur 51,9 % gegen 62,5 % aus. Dagegen finden sich in der Literatur mehr Fälle mit einer längeren als 7tägigen Inkubationszeit als in meinem Material [1]).

Wie schon gesagt, gründete Wickman seine im Jahre 1907 ausgesprochene Ansicht einer 1—4tägigen Inkubationszeit auf das Resultat seiner Untersuchungen über die Anzahl der Tage, die zwischen dem ersten und zweiten Krankheitsfall in einer Familie verstreichen.

Leegaard gelangt zur Annahme einer 1—3tägigen Inkubationszeit teilweise auf Grund der Untersuchungen, die er über die Zeit anstellt, die zwischen dem ersten und letzten Fall in einer Familie verstreichen. Zu einem gleichen Resultat war auch schon Bryhni auf Grund ähnlicher Untersuchungen gekommen. Weder das eine noch das andere Verfahren zur Berechnung der Inkubationszeit kann aber aus den schon genannten Gründen als einwandfrei betrachtet werden.

Doch ist es interessant, die auf Grund dieser Verfahren gewonnenen Resultate näher zu betrachten. In der folgenden Tabelle IV habe ich jene Fälle von Wickman resp. Leegaard zusammengestellt, bei denen der zweite resp. letzte Fall in einer Familie entweder schon 3 Tage nach dem ersten oder erst viel später auftrat.

Hierzu füge ich eine Zusammenstellung der Zeit, die zwischen dem ersten und einem jeden der sekundären Fälle in einer und derselben Familie verflossen ist, die Dr. J. Larsson in einem der königlichen Medizinalverwaltung überreichten Bericht über die Epidemie von 1912 im Distrikt Svenljunga mitgeteilt hat.

Tabelle IV (VI).

Zusammenstellung von Fällen, bei denen das Zeitintervall zwischen den Primär- und den Sekundärfällen in einer Familie als Inkubationszeit berechnet wurde.

Zeitintervall zwischen dem 1. und 2. (Wickman), 1. und letzten (Leegaard), 1. und einem jeden der Sekundärfälle (Wernstedt und Larsson) in derselben Familie	Anzahl untersuchter Fälle			
	Wickman	Leegaard	Wernstedt	Larsson
1 bis 3 Tage	51 (44,4 %)	36 (56,3 %)	6 (37,3 %)	39 (47,5 %)
4 bis 27 Tage	64 (55,6 %)	—	—	—
4 Tage und darüber	—	28 (43,7 %)	—	42 (52,5 %)
4 bis 10 Tage	—	—	11 (64,7 %)	—
Summe	115	64	17	81

[1]) Die aus der Literatur entnommenen 30 Fälle verteilen sich wie folgt: Bokay 1, Eichelberg 5, Reece 4, Farrar 2, Kling und Levaditi 1, Müller 4, Schidler 4, Sheppard 1, Stiefler 4, Suber 1 und Wickman 3. Auch bei diesen Fällen wurde als Inkubationszeit die Zeit vom ersten Moment der Infektionsmöglichkeit gerechnet. Jene Fälle, bei denen nur die kürzest mögliche Inkubationszeit angegeben war, wurden nicht berücksichtigt.

Wie es scheint, haben nach den Berechnungsmethoden der jeweiligen Verfasser 43,7% von Leegaards, 52,5% von Larssons und 55,6% von Wickmans Fällen eine mindestens 4tägige Inkubationszeit gehabt. Mit größter Wahrscheinlichkeit kann man annehmen, daß ein beträchtlicher Teil der Fälle, bei denen eine 1—3tägige Inkubationszeit angenommen wird, gleichzeitig mit den ersterkrankten Fällen infiziert oder von diesen während deren Inkubationsstadium angesteckt wurden. Von dieser Gruppe kann man also a priori mit Sicherheit behaupten, daß sie einen ansehnlichen Teil jener Fälle ausmacht, bei denen die Inkubationszeit länger als 1—3 Tage ist. Der hohe Prozentsatz, den doch die Fälle mit mindestens 4tägiger Inkubationszeit bilden, obwohl keine Rücksicht auf die eben genannten Umstände genommen wurde, scheint mir deshalb deutlich dafür zu sprechen, daß die Inkubationszeit in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mindestens 4 Tage beträgt[1]).

Zeitmangel und der geringere Wert dieser Untersuchungen, die auf das Verhalten des Primärfalles zu den Sekundärfällen in derselben Familie gegründet sind, gegenüber der von mir an 45 Fällen schon dargelegten Untersuchung, haben mich bewogen, eine entsprechende ausführliche Zusammenstellung meines eigenen Materials nach diesen Gesichtspunkten zu unterlassen. Ich möchte nur noch hervorheben, daß ich den Eindruck habe, daß zwischen dem ersten und den nächsten Fällen in einer Familie öfter ein Zwischenraum von mehr als 2—3 Tagen als ein kürzerer liege, was auch durch die folgende Zusammenstellung der 17 unter den Fällen I—XLV mitgeteilten Krankengeschichten sich befindenden Sekundärfälle gestützt wird[2]).

Unter diesen nicht besonders ausgesuchten Fällen finden sich (s. Tab. IV) nicht weniger wie 11 (64,7%), die nach einem Zeitraum von mindestens 4 Tagen (gerechnet von dem in der Familie zuerst auftretenden Fall) erkrankten. Innerhalb der ersten 3 Tage traten 6 Fälle auf, 5 davon nach 3 Tagen und einer nach einem Tag. Schon diese kleine Zusammenstellung unterstützt somit die Auffassung, daß die Inkubationszeit in der Regel mindestens 4 Tage beträgt.

Ein besonderes Interesse bietet die Feststellung der kürzest möglichen Inkubationszeit. Bei der genauen Durchsicht meines eigenen Materials findet man kaum eine Stütze für die Annahme einer nur 1—2tägigen Inkubationszeit. Fall IV ist der einzige, bei dem ich eine Inkubationszeit von mindestens einem Tage angenommen habe. Er bezieht sich aber auf einen Mann, der mehrere Tage hindurch im engsten Kontakt mit einem Poliomyelitiskranken war, mit diesem sogar das Lager teilte. Die Umstände sind solche, daß sie (s. die Krankengeschichte) entschieden für eine 4tägige Inkubationszeit sprechen.

Die 3 Fälle, bei denen eine nur 2tägige Inkubationszeit angegeben ist (V, XVII, XIX), beziehen sich auf Personen, die in Gegenden ansässig waren,

---

[1]) Larsson hat außerdem in 29 Fällen die Zeit bestimmt, welche zwischen dem ersten Auftreten eines Poliomyelitisfalles in einer Gegend und dem nächsten im selben Hause oder in einer benachbarten Familie auftretenden, liegt. In der Regel hatte die als zweite erkrankte Familie mit der ersterkrankten Berührung gehabt. In 25 Fällen (86,2%) trat der zweite Fall erst nach mindestens 4 Tagen auf. Larsson selbst ist geneigt, eine Inkubationsdauer von 1 ($1^1/_2$) Wochen anzunehmen.

[2]) Unter Familie verstehe ich in Fall XLIV auch die im selben Hause wohnenden Verwandten.

in denen schon vorher Poliomyelitisfälle aufgetreten waren. Daher kann man die Möglichkeit nicht ausschließen, daß die in Frage stehenden Personen schon längere Zeit von Virusträgern umgeben waren, sich also die Infektion auch auf andere Art, als aus der Krankengeschichte hervorzugehen scheint, zugezogen haben können.

Dieselbe Unsicherheit der Berechnung einer 3tägigen Inkubationszeit findet sich in der Krankengeschichte des Falles I. Auch in Fall XXXII, XXXIX und XLIII, bei denen die gleiche Inkubationszeit angeführt wird, scheint mir die Berechnung unsicher. Nur bezüglich eines Falles (Fall IX), bei dem eine nur 3tägige Inkubationszeit angegeben ist, scheint mir mehr Sicherheit für die Richtigkeit der Annahme einer 3tägigen Inkubationszeit vorhanden zu sein. Der Wohnort dieses Patienten liegt fernab von den allgemeinen Verkehrswegen. Die Halbinsel, auf der sein Heim liegt, wurde erst unmittelbar vor seiner Erkrankung von der Seuche heimgesucht. Die Person, von der die Krankheit mit größter Wahrscheinlichkeit ausging, war nämlich die erste, die in dieser Gegend erkrankte. Dieser erste Fall trat außerdem erst einen Tag vor dem Besuch jener Person auf, die wahrscheinlich die Infektion vom ersten auf den zweiten Patienten (Fall IX) übertrug.

Dieser Fall scheint mir deswegen stark dafür zu sprechen, daß bei der epidemischen Kinderlähmung die Inkubationszeit ausnahmsweise auch nur 3 Tage betragen kann.

Weder in meinem eigenen Material noch (soweit ich es überblicken kann) in der Literatur finden sich irgendwelche beachtenswerte Beobachtungen, welche zur Annahme einer noch kürzeren Inkubationszeit berechtigen.

Kling und Levaditi nehmen 2—3 Tage als kürzeste Inkubationszeit an. Die Fälle, die sie zur Annahme einer nur 2tägigen Inkubationszeit veranlassen, sind jedoch Sekundärfälle in derselben Familie. Man kann also gegen die Ergebnisse dieser Forscher dieselben Einwände erheben wie gegen die von Bryhni, Leegaard und Wickman. Was die 3tägige Inkubationszeit anlangt, so führen die genannten Autoren aber einen Fall an, bei dem es mir auch wahrscheinlich erscheint, daß die Inkubationszeit nur 3 Tage betrug. Der Fall trat auf der Insel Yxnö im Inselgürtel Östgötlands Ende September 1912 auf. Es war der erste Poliomyelitisfall auf dieser Insel. Ende August war auf der nahen Insel Djursö eine kleine Epidemie ausgebrochen. Die Verbindung zwischen den beiden Inseln wurde aber beim Ausbruch der Epidemie so gut wie vollständig abgebrochen. Am 22. September besuchte jedoch die in Frage stehende Patientin von Yxnö (ein 17jähriges junges Mädchen) eine Freundin auf der Insel Djursö. Die Freundin erkrankte am nächsten Tag an typischer Poliomyelitis. Drei Tage nach dem Besuch auf Djursö erkrankte auch das Mädchen aus Yxnö.

Leegaard hat außer den schon erwähnten Beobachtungen an Sekundärfällen noch eine Reihe von Beobachtungen über die Zeit publiziert, die zwischen der Erkrankung eines Patienten und seiner direkten oder indirekten Berührung mit einer angenommenen Infektionsquelle außerhalb seines Heimes liegt. Ein Teil dieser Berechnungen — Leegaard deutet selbst darauf hin — ist anfechtbar. Da es mir außerordentlich schwer fällt, eine Grenze zwischen den sichereren und den zweifelhaften Berechnungen zu ziehen, habe ich keine von ihnen in der hier mitgeteilten Zusammenstellung aufgenommen.

Auf Grund seiner eigenen Untersuchungen kommt Leegaard zu der Ansicht, „daß die Inkubationszeit, wie diese Beispiele zeigen, meist 1—3 Tage zu betragen scheinen". Doch fügt er hinzu, und dies scheint mir bemerkenswert, „in etwa ebenso vielen Fällen kann sie auch 6—8 Tage betragen".

Diese Angaben dürften denn kaum als schwerwiegender Gegengrund gegen die Annahme einer meist 4—7tägigen Inkubationszeit angesehen werden.

Die epidemische Kinderlähmung scheint also nach allem zu schließen eine recht kurze Inkubationszeit zu haben. Unter solchen Umständen erscheint es fraglich, inwieweit Angaben (s. auch mein eigenes Material) über eine Inkubationszeit von zwei und mehr Wochen richtig sein können. Ich glaube, man muß sich bei diesen Angaben die Frage stellen, ob nicht in vielen, vielleicht den meisten dieser Fälle die in Frage stehenden Personen entweder nach der Aufnahme des Infektionsstoffes längere Zeit hindurch Virusträger waren, oder ob sie sich nicht zu einer anderen Zeit infiziert haben, als aus der betreffenden Krankengeschichte hervorzugehen scheint.

Wenn mehrere Personen gleichzeitig der Infektion ausgesetzt waren und fast gleichzeitig erkranken, so ist es wahrscheinlicher, daß die Zeit, die bis zu ihrer Erkrankung verstreicht, auch wenn sie lange ist, die wirkliche Inkubationszeit ist. Derartige Verhältnisse scheinen in den folgenden Poliomyelitisfällen vorgelegen zu haben.

Am 4. 8. 1911 erkrankte der 8jährige Carl A. in Svensholm, Ulricehamn, und wurde am 6. 8. an beiden Beinen gelähmt. Am 5. 8. erkrankte der im selben Hause wohnende 24jährige Bruder mit nachfolgender Lähmung der Blase und der Extremitäten und starb am 8. 8. Am 4. 8. erkrankte in Axvall im dortigen Lager der 22jährige Bruder dieser beiden an Poliomyelitis und starb daran am 7. 8. Dieser Bruder war vom 15. 7.—18. 7. auf Besuch zu Hause gewesen. Am 5. 8. erkrankte in Axvall auch ein anderer Rekrut, der in derselben Kompagnie wie der erstgenannte diente. Auch dieser hatte etwas früher, am 23. 6.—25. 6. Urlaub gehabt und war dabei durch Ulricehamn gefahren. Diese zwei Fälle waren die ersten, die in Axvall auftraten. In Ulricehamn waren schon früher, im Juli, 3 Fälle von Poliomyelitis aufgetreten, aber keiner in den nächst vorangehenden Monaten.

Vorausgesetzt, daß die drei Brüder bei der letzten Gelegenheit, wo sie zusammentrafen, gleichzeitig infiziert wurden — was wegen des gleichzeitigen Krankwerdens wahrscheinlicher erscheint, als daß sie sich einzeln in verschiedener Weise infiziert hätten — und der vierte Erkrankte bei dem ersten Zusammentreffen mit dem von Ulricehamn zurückkehrenden Bekannten angesteckt wurde, so hätte man in diesen 4 Fällen mit einer Inkubationszeit von 17 bis 18 Tagen zu rechnen.

Dagegen ist es wohl sehr unwahrscheinlich, daß die $2^1/_2$ Monate, die verstrichen, seit die im vorigen Kapitel erwähnte Pflegerin zum ersten Male der Infektion ausgesetzt war, auch wirklich die Inkubationszeit sind. Noch unwahrscheinlicher ist dies bei einer kleinen Anzahl von Fällen, bei denen zwischen dem ersten und zweiten Fall in einer Familie eine noch längere Zeit verstrich (s. vorhergehendes Kapitel).

Ich möchte nur noch einiges über die direkte und indirekte Übertragung sagen. Von diesen beiden wird in der Regel vielleicht mit Recht die indirekte als die häufiger vorkommende angenommen. Unter den oben angeführten näher untersuchten 45 Fällen scheint jedoch ein Großteil direkt infiziert worden zu sein. In 23 dieser Fälle dürfte die Infektion direkt durch kranke Personen oder (in 5 der Fälle) durch Personen im Inkubationsstadium erfolgt

sein, also in mehr als der Hälfte der Fälle. Daß die Krankheit schon im Inkubationsstadium infektiös zu sein scheint, ist nicht weiter erstaunlich, da wir bei einer großen Anzahl Fälle annehmen müssen, sie seien durch Personen, die nur als Virusträger herumgehen, infiziert worden. Indirekte Übertragung dürfte bei 22 (48,8%) Fällen meines eigenen hier publizierten Materials vorgelegen haben.

III. Fieber.

Das Fieber, mit dem die epidemische Poliomyelitis einsetzt, ist schon von Anfang an hoch oder erreicht binnen kurzem eine ansehnliche Höhe. Gewöhnlich findet man Temperaturen zwischen 39—40°, aber auch Temperaturen, die um 38° längere Zeit stationär bleiben, sind nicht selten. Die Fieberperiode ist im allgemeinen kurz und dauert nur einige Tage. Selten beträgt sie mehr als eine Woche.

In Tabelle V habe ich 413 Fälle gesammelt, bei denen ich über die Länge des Fiebers Aufschluß erhalten konnte. Als ersten Fiebertag habe ich den Erkrankungstag angenommen, wenn auch, wie in einigen Fällen, weder an diesem noch am folgenden Tag die Temperatur gemessen wurde. In dieser Zusammenstellung sind die sehr wenigen Fälle mit einer längerer als 14 tägigen Fieberdauer nicht aufgenommen.

In den Fällen, bei denen das Fieber mehrere Wochen hindurch angehalten hat, finde ich es unsicher, immer noch die Poliomyelitis als Grund hierfür anzunehmen. Wahrscheinlicher erscheint es mir, daß es als Folge eines anderen krankhaften Zustandes auftritt.

Tabelle V (VII).

Übersicht über die Dauer des Fiebers in 413 Poliomyelitisfällen.

Dauer des Fiebers in Tagen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Anzahl der Fälle	1	13	43	84	106	72	50	21	11	6	2	2	1	1
	57 (13,8%)			312 (75,6%)				44 (10,6%)						

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Fieber bei den untersuchten Fällen nur in 10,6% länger wie 7 Tage und nur in 13,8% 1—3 Tage anhielt. In den übrigen ³/₄ aller Fälle (75,6%) hat das Fieber 4—7 Tage gedauert.

Graphisch dargestellt, liegt der Höhepunkt der Fieberdauerkurve beim 5. Tag. Mehr als ein Viertel aller Fälle hat eine Fieberperiode von dieser Länge.

Eine vollständige Fieberkurve zu erhalten, ist sehr schwer. Die meisten Fälle werden erst 1—2 Tage nach der Erkrankung in das Spital gebracht und Aufzeichnungen über das Fieber der ersten Tage fehlen meist.

Nach den wenigen Fällen zu urteilen, bei denen uns vom ersten Tage an die Temperaturkurve bekannt ist, und aus den größeren oder kleineren Fragmenten von Fieberkurven, die mir zur Verfügung standen, ergibt sich kein

für die Krankheit charakteristischer Fiebertypus. Dies geht unter anderem aus den mitgeteilten Fieberkurven (s. Abb. 1—15, „Handl.“) hervor. Sie umfassen mit sehr wenigen Ausnahmen nur Fieberkurven, die vom ersten Tage an aufgezeichnet worden sind.

Manchmal hält sich das Fieber längere Zeit auf demselben Niveau, manchmal verläuft es unter starken Remissionen. Nicht selten zeigt es (s. Abb. 6—7, „Handl.“) einen durchaus unregelmäßigen Verlauf. In manchen Fällen schließt die Fieberperiode mit einem jähen, krisisähnlichen Fieberabfall (s. Abb. 1—3, „Handl.“). In anderen Fällen, und diese scheinen häufiger, sinkt das Fieber im Verlaufe einiger Tage langsam ab. Nicht sehr selten (s. Abb. 2, „Handl.“) findet man einen neuerlichen unbedeutenden und nicht lange dauernden Temperaturanstieg, nachdem die Fieberkurve schon zur Norm abgesunken war. Manchmal beobachtet man nach Ablauf der Fieberperiode durch längere oder kürzere Zeit subfebrile Temperaturen. Dies ist aber durchaus nicht Regel. In einem bedeutend größeren Anteil der Fälle sinkt die Temperatur nach dem Fieberabfall bis relativ tief unter 37° und steigt dann langsam zu normaleren Werten an. In Anbetracht der — hauptsächlich nach dem akuten Fieberanfall — mehr oder minder herabgesetzten Muskeltätigkeit ist dieser Fieberverlauf nicht weiter erstaunlich. Jene Fälle, die nach Ablauf der Fieberperiode längere oder kürzere Zeit hindurch subfebrile Temperaturen zeigten, gehören meist den jüngsten Altersklassen an.

Man hat bei letal verlaufenden Fällen oft eine beträchtliche prämortale Temperatursteigerung beobachtet. Solche Temperatursteigerungen — um 40—41° oder mehr — habe ich auch bei meinem Material beobachten können (höchste Temperatur 42,2°). Solche Kurven finden sich jedoch in der Minderzahl. In den meisten Fällen tritt der Tod ein, während die Fieberkurve im stetigen Absinken ist, oder bei einer Höhe der Temperatur, bei der sie sich die letzte Zeit gehalten hat. Durchaus nicht selten sind jene Fälle, bei denen der Tod erst nach Abschluß der Fieberperiode und bei normalen Temperaturen eintritt.

Worauf die in einigen Fällen beobachteten prämortalen Temperatursteigerungen beruhen, ist fraglich. In einer ganzen Anzahl von Fällen steht sie offensichtlich mit dazutretenden Komplikationen in Zusammenhang. Dabei stehen die Respirationsorgane in erster Linie (Bronchopneumonie).

Der Fieberausbruch ist oft von Schüttelfrost begleitet. Besonders bei kleinen Kindern treten nicht selten Konvulsionen auf.

Wieweit die Krankheit auch ohne Fieber verlaufen kann, ist nicht leicht zu entscheiden. Von alters her sind Fälle von plötzlich auftretenden Lähmungen bekannt, ohne daß vorher Krankheitssymptome beobachtet worden waren. Es ist nicht ganz unwahrscheinlich, daß die Krankheit in einem Teil derartiger Fälle afebril verlaufen kann. Beweisend sind solche Krankengeschichten aber wohl kaum, da bei diesen Fällen erklärlicherweise keine Temperaturmessungen vorgenommen worden sind.

Folgende Fälle sind während der Epidemie von 1911 bei zwei unserer Regimenter beobachtet worden. Sie verliefen afebril oder mit knapp subfebrilen Temperaturen. In beiden Fällen traten die Lähmungen erst einige Tage, nachdem sich die Patienten krank gefühlt und auch objektiv krankhafte und suspekte Symptome gezeigt hatten, ein.

Fall 5 (vgl. „Handl.“).

Tabelle

p = Tag, an dem die Paresen einsetzten. s = letzter Tag des Fieberstadiums. † = Todestag. Die Prozente in der
Die fettgedruckten Zahlen bedeuten

Fälle	Alter in Jahren	Leukocytenmenge während des Fieberstadiums (akut)											
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag
1. T. L.	7/12	**15 560**	—	10 600 p	13 700 s	—	—	—	—	—	**13 280**	11 260	—
2. R. C.	9/12	—	18 600 †	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. S. H.	10/12	—	—	—	**15 400**	13 660	***8 660***	10 200 s	—	—	9 900	10 980	—
4. G. K.	9/12	—	—	—	—	p	—	**18 220**	12 640 s	—	10 640	11 060	(12 160) Absceß
5. Fr. Y.	11/12	—	13 340 p	**14 280**	13 080	10 320	***7 460*** s	—	—	—	—	—	—
6. R. S.	1	—	—	—	—	—	**13 140** p	13 640 s	—	—	(13 400) Diarrhöe	(10 580)	—
7. I. M.	1	—	11 380	8 660 **11 440**	10 180 s	—	—	—	—	—	8 540	—	***7 620***
8. A. H.	1	—	—	—	p	9 600 s	—	—	—	—	***7 880***	**13 200** 11 880	—
9. M. J.	2	—	—	—	—	—	—	—	17 800 s	—	—	—	—
10. G. O.	2	—	—	**15 160** p	11 940	†	—	—	—	—	—	—	—
11. O. L.	2	—	—	p	14 200	—	—	21 560 †	—	—	—	—	—
12. B. C.	2	—	—	—	**12 480** s	—	—	—	—	—	10 340	***8 300***	†
13. Å. L.	2	—	p	—	15 760	†	—	—	—	—	—	—	—
14. T. F.	2	19 800 p	†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15. A. B.	2	—	—	—	—	p	7 460	**9 800**	8 280 s	—	—	8 180	—
16. S. L.	2	—	—	13 000 p	13 720	10 380 s	—	—	—	—	(19 160) (16 640) Diarrhöe	(20 560)	11 640
17. K. M.	3	—	p	—	10 940 ***9 280***	9 620 10 560 s	—	—	—	—	9 440	10 680	—
18. A. B.	3	—	—	—	—	—	**9 960** s	—	—	—	7 240 p 7 200	8 840	8 820
19. E. P.	3	—	—	**10 320**	9 820	s	—	—	—	—	***4 620***	—	5 820
20. B. A.	3	—	—	14 840	†	—	—	—	—	—	—	—	—
21. E. A.	3	—	—	—	—	11 520	s	—	—	—	—	—	—
22. J. F.	3	—	—	—	—	14 020	†	—	—	—	—	—	—
23. J. L.	3	—	—	—	—	—	—	10 200	8 540	†	—	—	—
24. E. R.	4	—	p	22 600 †	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25. K. E.	4	—	p	**15 120**	13 440	11 700	s	—	—	—	***10 240***	10 720	11 160
26. E. L.	4	—	—	—	11 940 p	10 180	9 000 s	—	—	—	—	(23 940 Pneumonie	32 780)
27. J. O.	4	—	—	—	—	11 680 †	—	—	—	—	—	—	—
28. A. E.	4	—	—	—	—	—	—	—	10 860 p s	—	12 400	10 340	—
29. E. F.	5	—	—	—	p	18 100	19 000 s	—	—	—	**19 460**	—	15 800
30. I. S.	5	—	12 320 p	13 940	s	—	—	—	—	—	***10 100***	—	14 140
31. G. L.	5	—	—	—	—	**13 780** p 10 940	10 400	9 700	***9 500***	10 340 s	—	11 680	—
32. S. H.	5	—	—	—	p	**11 740** s	—	—	—	—	***8 600***	—	9 480
33. M. H.	5	—	—	—	—	—	—	**12 500** p	s	—	***9 300***	—	—
34. G. S.	6	—	—	—	—	—	8 500 s	—	—	—	***7 780***	—	—
35. E. L.	8	—	**12 620** s	—	—	—	—	—	—	—	8 960	—	***7 260***
36. K. B.	8	—	—	—	—	8 820 p	—	†	—	—	—	—	—
37. E. L.	10	—	9 380	8 440	7 980	***7 060*** s	—	—	—	—	**12 040**	—	8 280
38. S. E.	11	—	—	11 800	11 800 p	10 540 10 220	†	—	—	—	—	—	—
39. A. C.	14	—	—	13 320 p	†	—	—	—	—	—	—	—	—
40. K. N.	15	—	—	10 200 p	9 880 s	—	—	—	—	—	8 970	7 820	8 220
41. I. N.	16	—	—	p	—	**6 400**	—	***4 450*** s	—	—	—	6 200	5 680
42. E. M.	16	—	—	p	—	15 900 15 800 †	—	—	—	—	—	—	—
43. E. A.	19	—	—	p	—	**7 640** s	—	—	—	—	***7 280***	—	—
44. G. M.	24	—	—	p	6 700 **7 320**	5 080	—	7 020	s	—	—	—	—
45. J. P.	25	—	—	7 360 p	—	8 620	s	—	—	—	***7 340***	—	—
46. A. S.	25	—	—	**8 000**	7 940 p	6 820	s	—	—	—	5 800	—	***4 360***
47. A. O.	29	—	p	—	—	9 140 †	—	—	—	—	—	—	—

VI (VIII).

letzten Kolonne sind im Verhältnis zu den niedrigsten von den Mittelwerten in der vorletzten Kolonne berechnet. Maximal-, die kursiven Minimalwerte.

Leukocytenmenge während des postakuten Stadiums									Mittelwerte während des		Differenz zwischen den Mittelwerten
4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woch.	7. Woch.	akuten Stadiums	postakut. Stadiums	
10 000	—	10600	—	—	***9 100***	11 000	—	—	13 280	10 770	2 510 (23 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	18 600	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	11 980	10 440	1 540 (14 %)
—	—	—	—	—	***10 000***	—	—	—	15 430	10 560	4 970 (47 %)
—	—	—	—	9 800	—	—	—	—	11 690	9 800	1 880 (13 %)
—	—	—	—	***9 720***, 12 560	—	—	—	—	13 390	11 140	2 250 (20 %)
—	8 140	9 700	—	—	8 040 8 480	— —	—	—	10 415	8 420	1 995 (20 %)
9 800	—	—	(9 660) Diarrhöe	(12 820) Diarrhöe	—	(7 140) Diarrhöe	12120	—	9 600	10 970	1 370 (14 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	17 800	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	13 550	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	17 880	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	12 480	9 320	3 160 (33,5 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	15 760	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	19 800	—	—
8 340	—	8 160	—	7 360	7 620	***4 440*** 5 660	5 740	—	8 510	6 930	1 580 (22,5 %)
14 160	12780	—	**16 140**	12 300, 12 880, 11 340	—	—	***8 750***	13880 11 360	12 370	12 520	150 (1 %)
9 480	—	11 440	—	**11 600**	(11 560 12 600) Diarrhöe	9 520	—	—	10 100	10 370	270 (2,5 %)
—	8 620	—	7 160	7 320	***6 800***	—	—	—	9 960	7 750	2 210 (28 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	10 070	5 220	4 850 (93 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	14 840	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	11 520	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	14 020	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	9 370	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	22 600	—	—
—	—	13560	—	(17 800, 15 980, 14 680, 13 040) 11 740 Diarrhöe	11 940 11 800 12 660	—	—	—	13 420	11 600	1 820 (15 %)
†	—	—	—	—	—	—	—	—	10 700	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	11 680	—	—
8 600	—	—	—	9 920	—	—	—	—	10 860	10 315	545 (5 %)
13 840	15 280	—	15 600 17 200	15 440, 14 860	13 860	—	—	—	18 500	15 700	2 800 (18 %)
—	**14400**	—	—	—	—	—	—	—	13 130	12 880	250 (2 %)
(18 620) Lymphangitis	—	9 680	—	—	—	—	—	—	10 770	10 680	90 (0,8 %)
—	10 500	—	10 140	10 000	—	—	—	—	11 740	9 750	1 990 (20 %)
—	—	—	—	—	—	10 000	—	—	12 500	9 650	2 850 (30 %)
—	**10720**	—	—	8 860, 9 780	—	—	—	—	8 500	9 285	785 (9 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	12 620	8 110	4 510 (55,5 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	8 820	—	—
9 340	—	—	—	—	10 380	—	—	—	8 215	10 010	1 795 (22 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	11 090	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	13 320	—	—
10 540	—	8 980	—	—	8 080 ***7 300***	—	—	—	10 040	8 560	1 480 (17 %
—	—	—	—	—	—	—	—	—	5 425	5 940	515 (10 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	15 850	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	7 640	7 280	360 (5 %)
(9 760) Fieber	—	—	—	***4 860***	—	—	—	—	6 530	4 860	1 670 (36 %)
8 080	—	—	9 900	9 580	10 440 **10 500**	—	—	—	8 620	9 300	680 (8 %)
—	5 000	—	—	—	—	—	—	—	7 530	5 050	2 480 (49 %)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	9 140	—	—

Fall 6. Rekrut K., Regiment Västergötland. Axvall.

Erkrankte am 25. 8. 1911 mit blutigem Erbrechen, Kopfschmerzen und leichter Nackensteife. Sensorium frei. Sehnenreflexe erloschen. Keine Schmerzen.

Am 28. 8. gleichzeitige Lähmung der Intercostal-, Hals- und oberen Extremitätenmuskulatur.

Exitus am folgenden Tage.

Temperatur: 25. 8. kein Fieber.
„ 26. 8. 37,6—37,6°.
„ 27. 8. 37,5—37,4°.
„ 28. 8. 37,1—37,0°.
„ 29. 8. 37,6°. Exitus.

Dr. Christensen, Skara.

IV. Leukocytengehalt des Blutes.

Über den Leukocytengehalt des Blutes habe ich ziemlich umfassende Studien angestellt (s. Allgemeine schwedische Ärztezeitung 1913, S. 393). Der Anlaß dazu war die große diagnostische Bedeutung, die solchen Untersuchungen von vielen Seiten beigemessen wird. Man hat nämlich angenommen, daß die Poliomyelitis im Gegensatz zu den meisten anderen fieberhaften Erkrankungen mit Leukopenie während des akuten Stadiums verläuft.

Die Zahl der Fälle, bei denen ich in der Lage war, Leukocytenzählungen vorzunehmen, beträgt 47 (s. Tabelle VI). In 17 von diesen Fällen habe ich die Leukocytenzählungen nur im akuten Stadium anstellen können[1]), in 30 anderen auch in der Zeit nach der Fieberperiode.

Ein Blick auf die Werte, die ich bei den 17 nur während der Fieberperiode untersuchten Fällen erhalten habe, zeigt, daß sie ohne Ausnahme dem Wert des jeweiligen Alters unter normalen Verhältnissen entsprechen oder übersteigen. Bei keinem einzigen ließ sich eine Stütze für die Annahme finden, während der Fieberperiode habe Leukopenie bestanden.

Die 30 übrigen Fälle gestatten einen Vergleich der Leukocytenzahl während des febrilen und postfebrilen Stadiums. In einem der Fälle (Fall 26) wurde die Leukocytenzählung in dem postakuten Stadium während einer zweiten durch eine frisch hinzutretende Bronchopneumonie erzeugten Fieberperiode vorgenommen. Bei diesem Fall kann man nur den im febrilen Initialstadium gewonnenen Wert verwenden. Es zeigt sich, daß der Leukocytengehalt dabei wohl normal war, eher aber eine geringe Leukocytose herrschte.

Bei 22 (76 %) der hier in Betracht kommenden 29 Fälle war der Mittelwert der Leukocytenzählungen während des akuten Stadiums höher als während des postakuten. Bei 7 Fällen (24 %) zeigten sich dagegen umgekehrte Verhältnisse. Bei zweien dieser Fälle (Fall 16 und 17) zeigen aber die Mittelwerte, die während der beiden Stadien gewonnen wurden, so kleine Differenzen, daß sie als gleich angesehen werden können.

In 3 Fällen von diesen 7 (Fall 8, 34 und 45) ist nur eine einzige Zählung während des akuten Stadiums vorgenommen worden. Die bei diesen Fällen im postakuten Stadium gewonnenen Werte schwanken ganz erheblich, einmal unter, einmal über den im akuten Stadium gewonnenen Wert. Dieser letztere kann daher, verglichen mit den postakuten Werten, nicht als Audsruck einer Leukopenie angesehen werden.

---

[1]) Sie endeten alle mit zwei Ausnahmen tödlich während dieses Stadiums.

Es erübrigt sich nur noch, die zwei noch nicht besprochenen Fälle (Fall 37 und 41) zu erörtern. Was den Fall 41 anlangt, so ist die Differenz der beiden Mittelwerte gering (10%). Außerdem ist der eine der beiden im akuten Stadium gewonnene Wert ein Maximumwert. Der zweite während des akuten Stadiums gewonnene Wert stammt vom letzten Tag dieses Stadiums. Möglicherweise war der Patient schon damals afebril. Die Temperatur, die bei der Blutentnahme nicht gemessen wurde, hatte nämlich tagsüber zwischen 37,4° und 37,9° geschwankt. Daher ist es ungewiß, ob der gefundene Wert nicht schon zum postakuten Stadium gerechnet werden muß. Unter allen Umständen ist dieser Minimumwert von 4450 für dieses Alter (16 Jahre) nicht besonders niedrig. Selbst in viel jüngeren Jahren kann man unter physiologischen Verhältnissen so niedere Werte finden. So verhält es sich auch bei dem 3jährigen Knaben in Fall 19 mit 4620—5820 und bei dem 2jährigen in Fall 15 mit 4440 Leukocyten pro Kubikmillimeter. Mit Ausnahme der von der Krankheit zurückgebliebenen Defekte waren beide Knaben bei guter Gesundheit, als diese Werte gewonnen wurden. Überhaupt sind die in Fall 41 angestellten Untersuchungen zu spärlich, um aus ihnen allein mit voller Sicherheit das Verhalten der Leukocyten schließen zu können.

Fall 37 zeigt größere und relativ bedeutende Differenz (22%) zwischen den beiden Werten. Die Anzahl der in diesem Fall angestellten Zählungen ist auch größer, so daß das Resultat beachtenswerter ist. Eine nähere Prüfung zeigt jedoch, daß zwei von den im postakuten Stadium gewonnenen Werten zweien aus dem akuten praktisch genommen gleich sind. Von den übrigen zwei im postakuten Stadium gewonnenen ist es eigentlich nur einer, der namhaft höher wie die Werte des akuten Stadiums ist. Vergleicht man auch in diesem Falle die Leukocytenmengen des akuten und postakuten Stadiums, so wird man schwerlich annehmen können, daß während des akuten Stadiums eine Leukopenie vorgelegen ist, wenn man auch nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen kann, daß sie in geringem Maße während des akuten Stadiums bestand. Für sich allein betrachtet, ist der Mittelwert des akuten Stadiums 8215 aber keineswegs ein niedriger für ein 10jähriges Kind unter normalen Verhältnissen. Ohne Hinblick auf das postakute Stadium kann dieser Wert also durchaus nicht als Ausdruck einer Leukopenie angesehen werden.

Der Schlußsatz bleibt also bestehen, daß auch in den 30 Fällen (mit Ausnahme 1 oder möglichwereise 2), wo Leukocytenzählungen sowohl im akuten wie im postakuten Stadium vorgenommen wurden, nichts auf das Bestehen einer Leukopenie im akuten Stadium hindeutet.

Untersucht man die Resultate der Leukocytenzählungen in dieser Gruppe von Fällen im Hinblick auf eine vielleicht bestehende Leukocytose, so kann man in einer Anzahl von Fällen, wenn man sie allein betrachtet, natürlich ähnliche Einwände erheben, wie oben bei der Beurteilung einer eventuell vorhandenen Leukopenie gemacht wurden.

So können in einigen Fällen höhere Werte, die sich während des akuten Stadiums ergeben haben, nicht ohne weiteres als Ausdruck einer Leukocytose angesehen werden. In einer anderen Reihe von Fällen ist aber die Differenz der Mittelwerte von den Leukocytenzählungen der beiden Krankheitsstadien offenbar sehr groß. Freilich ist bei vielen dieser Fälle die Anzahl der vorgenommenen Zählungen zu klein, um eine zufällige Steigerung des Leukocytengehaltes ausschließen und wirklich eine Leukocytose annehmen zu können.

Betrachtet man aber die ganze Reihe der Fälle, so findet man, wie schon erwähnt, daß der Mittelwert während des akuten Stadiums in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle größer als während des postakuten ist. Daher scheint es mir unzweifelhaft, daß der Leukocytengehalt in der Regel und kontinuierlich während des akuten Stadiums größer ist als während des postakuten. Die Anzahl der untersuchten Fälle scheint mir zu groß zu sein, als daß nur zufällige physiologische Steigerungen des Leukocytengehaltes das Resultat hätten beeinflussen können. So dürfte man also zu dem Schlußsatz berechtigt sein, daß in der Mehrzahl der untersuchten 30 Fälle Leukocytose vorlag, während eine Minderzahl normale Werte aufwies.

Dieses Untersuchungsergebnis ist also ganz unvereinbar mit der recht verbreiteten und auch in Lehrbüchern vertretenen Ansicht, die Poliomyelitis verlaufe während des akuten Stadiums mit Leukopenie. Diese Auffassung dürfte sich der Hauptsache nach auf die von E. Müller angestellten Untersuchungen gründen. Er fand nämlich bei 15 untersuchten Fällen „trotz der gleichzeitigen Angina, Bronchitis und dergleichen" in der Regel eine ausgesprochene Leukopenie während des akuten Stadiums in einer Minderzahl der Fälle normale Werte.

Mit Ausnahme einer späterhin erwähnten Arbeit einiger Amerikaner sucht man in der ganzen Literatur vergebens nach umfassenderen Arbeiten über dieses Gebiet. Vereinzelt und an wenigen Fällen sind doch Untersuchungen gemacht worden.

Eine Anzahl Verfasser, wie de Biehler, Krause, Lucas und Reczeh, haben bei solchen Zählungen Leukopenie gefunden. Stiefler fand Leukopenie in 3, Leukocytose in 1 Fall. Bei der experimentellen Affenpoliomyelitis fanden Lucas sowohl wie Müller Leukopenie.

Kern fand normale oder mindestens nicht erhöhte Werte. Sophian fand keine konstante Veränderung des Leukocytengehaltes. Eine Reihe anderer Autoren, so Eckhardt, Frisell, Frost, Koplick, La Fètra und Morse fanden Leukocytose während des akuten Stadiums.

Zu einem etwas anderen Resultat als die übrigen Untersucher kommen Peabody, Draper und Dochez auf Grund ihrer umfassenden Studien. Sie untersuchten 59 Fälle und fanden bei allen — mit Ausnahme eines einzigen — Leukocytose. Dieselbe hielt weit bis in das postakute Stadium hinein an.

Aus diesen Untersuchungen scheint mir aber ein noch bemerkenswerteres Resultat hervorzugehen, das aber wegen der bei der Berechnung der Mittelwerte angewendeten Methode den Verfassern entgangen ist (s. hierüber Allm. Sv. läk. 1913). Verwendet man dieselbe Aufstellungsart, deren ich mich bedient habe, so kommt man zu dem überraschenden Resultat, daß nämlich nicht nur im akuten und subakuten Stadium Leukocytose vorlag, sondern daß die Leukocytose in der Mehrzahl der Fälle sogar im postakuten Stadium deutlicher ausgeprägt ist wie im akuten (s. darüber meine weiter oben zitierte ausführliche Arbeit).

In gewisser Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen stehen andere weniger eingehende von Hammon-Sheppard und Hoyne-Cepelka.

Hammon-Sheppard konnten in 13 Fällen Leukocytose feststellen. Vier Tage nach Auftreten der Lähmungen war sie meist verschwunden. Bei einigen anderen Fällen blieb sie jedoch zwei Wochen bestehen. Hoyne-Cepelka

nahmen an 30 Fällen Untersuchungen vor. Sie fanden in der Regel eine Leukocytose, welche „usually persisted for at last two weeks and frequently much longer“ (gewöhnlich zwei Wochen, aber auch oft länger bestand). Welche Zählungen während des akuten und welche während des postakuten ausgeführt wurden, ist nicht angegeben. Bei jedem Fall scheint nur eine einzige Zählung vorgenommen worden zu sein. In nicht weniger als 17 Fällen wurde die Zählung erst am 10. Tag oder noch später vorgenommen. Also sicherlich erst nach Schluß der Fieberperiode.

Die umfassendsten Leukocytenzählungen, welche bis auf weiteres vorliegen, nämlich die von Müller, die der schon erwähnten Amerikaner (Peabody, Draper und Dochez) und die meinigen ergeben wie folgt recht verschiedene Resultate:

1. Nach Müller (15 Fälle) Leukopenie (in einer Minderzahl normale Werte) während des akuten Stadiums, normale Werte im postfebrilen.

2. Nach Peabody, Draper und Dochez (40—59 Fälle): Lang anhaltende Leukocytose während des akuten und postfebrilen Stadiums, mit dem Höhepunkt in der Regel während des postfebrilen.

3. Nach Wernstedt (47 Fälle): Leukocytose (in der Minderzahl der Fälle normale Werte) während des febrilen Stadiums, normale Werte während des postfebrilen.

Die Ursache für ein so starkes Voneinanderweichen der Resultate ist nicht leicht aufzuklären. Es läßt sich denken, daß sich verschiedene Epidemien in dieser Hinsicht verschieden verhalten. Daß dies vorkommen kann, ist in bezug auf andere Fragen bekannt. So weiß man, daß gewisse Epidemien durch ein für die Krankheit selbst nicht charakteristisches Symptom gekennzeichnet sind. So tritt bei einigen Poliomyelitis-Epidemien zu den übrigen Symptomen eine starke Diarrhöe. In anderen wieder macht sich eine starke Obstipation geltend. Es ist möglich, daß solche und andere zufällige Faktoren oder eine größere oder geringere Virulenz des Virus den Leukocytengehalt des Blutes unregelmäßig beeinflussen können. Darüber eine sichere Entscheidung zu treffen, ist aber unmöglich. Die Epidemie, die den hier vorliegenden Untersuchungen zugrunde liegt, ist als durch einen virulenten Erreger erzeugt anzusehen. Die Kombinierung der typischen Symptome der Seuche mit denen einer anderen Krankheit war für sie aber nicht charakteristisch. Wenn Komplikationen hinzugetreten sind, so findet es sich in der Tabelle verzeichnet. Die Leukocytenwerte, die während den Komplikationen gewonnen wurden, stehen in Klammern und sind übrigens bei den obigen Erwägungen nicht herangezogen worden.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß die Frage über den Leukocytengehalt des Blutes während der epidemischen Kinderlähmung bisher noch recht unentschieden ist.

Weitere Untersuchungen sind notwendig und wünschenswert. Man kann aber jetzt schon sagen, daß wir wenig Aussichten zu haben scheinen, durch die Feststellung des Leukocytengehaltes im Blut wichtige diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen. Sollten die Resultate der zukünftigen Untersuchungen in derselben Richtung liegen wie die von mir angestellten, so könnte man sie wie folgt zusammenfassen:

Normale Werte oder eine leichte Leukocytose sprechen mehr für als gegen Poliomyelitis, hochgradige Leukocytose spricht mehr gegen als für die Diagnose Poliomyelitis.

Leukopenie spricht entschieden gegen Poliomyelitis, wenn man sie auch auf Grund eines Leukopeniebefundes vielleicht nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen kann.

V. Die Psyche.

Das Sensorium ist in einer ganzen Reihe von Fällen während des ganzen Krankheitsverlaufes unberührt, in anderen wieder mehr oder minder beeinflußt.

Auffallend ist eine oft recht hervortretende Schläfrigkeit und Benommenheit. Manchmal erzählen die Eltern, daß das Kind mehrere Tage hindurch fast ununterbrochen geschlafen habe. Die Benommenheit hält doch meist nicht mehrere Tage an. Sie verschwindet in der Regel gleichzeitig mit dem Fieber. Doch hat diese Regel auch Ausnahmen. So beobachtete Dr. Hjorton in Huskvarna ein 5jähriges an Poliomyelitis erkranktes Mädchen, welches 2—3 Wochen somnolent dalag. Aber auch bei solchen Patienten kann das Bewußtsein in den wachen Momenten ungetrübt sein.

Recht eigentümlich, auch in gewisser Hinsicht für die Krankheit charakteristisch ist folgender Zustand: Der Kranke ist am liebsten ungestört und spricht kein Wort. Er antwortet nicht auf gestellte Fragen und tut nicht, wozu man ihn auffordert, oder aber er antwortet und kommt Aufforderungen nach, aber erst nach längerem Zureden (z. B. Fall 63, S. 751 und Fall 73, S. 754). Bei oberflächlicher Betrachtung hat man den Eindruck, als wäre das Bewußtsein des Patienten getrübt. Untersucht man seinen Zustand aber eingehend, so findet man, daß das Bewußtsein wohl kaum irgendwie wirklich getrübt ist. Der Kranke ist vollkommen wach, der Blick ist klar und heftet sich auf den Fragenden. Er sieht vollkommen bewußt aus, nur etwas verwundert und erstaunt. Sehr oft hat man den Eindruck, der Patient fasse vollkommen auf, daß man spricht, könne sich aber über den Inhalt der Rede nicht klar werden oder höre nicht gut. In anderen Fällen hat man wieder mehr den Eindruck einer Willenslähmung. Es ist, als stünden die Gedanken des Patienten still oder als könnte er sich nicht dazu bringen zu antworten. Ich habe oft und vergebens versucht, mir ein klares Bild dieses merkwürdigen Zustandes zu machen. Wahrscheinlich ist die Ursache in jedem Fall nicht dieselbe. Vielleicht liegen bei einigen dieser Fälle afatische oder andere den afatischen nahestehende Störungen zugrunde.

Oft verläuft aber das akute Stadium der Poliomyelitis unter leichteren oder schwereren Störungen des Bewußtseins. Besonders bei den meningealen und cerebralen Formen ist dies der Fall. Verwirrungen und Bewußtseinstrübungen können sich dabei mit Unruhe und heftigen Delirien vereinigen. Meist aber versinken die Kranken in einen soporösen oder komatösen Zustand.

Länger bestehen bleibende psychische Störungen sind nicht oft beobachtet worden. Müller und Zappert berichten ganz kurz über derartige Beobachtungen. In dem großen Material, das mir zur Verfügung steht, findet sich eine Anzahl Mitteilungen darüber, daß die Krankheit dauernde psychische Schäden zurückließ. So z. B. berichtet Dr. Elfström von einem 12jährigen Knaben

in Sundsvall, welcher Anfang Oktober 1911 an Poliomyelitis mit ausgebreiteten Paresen in Armen, Beinen, Rücken und Brustmuskulatur erkrankte. Während des akuten Stadiums war er sehr verworren und blieb seither auffallend kindlich für sein Alter. Am 5. 9. 1912 wurde er wieder untersucht und eine seit der Krankheit zurückgebliebene „hochgradige psychische Infantilität" festgestellt. Dr. Nyström untersuchte ein 12 jähriges Mädchen, das am 28. 11. 1911 an Poliomyelitis erkrankt war (rechtsseitige Abducenslähmung, die aber wieder zurückging). Nach der Krankheit war sie in der Schule „faul, mit träger Auffassung und mangelhaftem Gedächtnis", während sie früher ein „besonders gutes Auffassungsvermögen" besaß. Dr. Larsson beobachtete einen 21 jährigen Stationsgehilfen in Uddebo, Kirchspiel Tranemo, welcher am 7. 8. 1911 an Poliomyelitis erkrankte (Lähmung beider Arme). Der Mann war seither manchmal verwirrt. „Er wurde sonderbar und gedächtnisschwach".

In einigen Fällen war der Ausbruch hysterischer oder psychotischer Zustände zu Beginn der Kinderlähmung zu beobachten (s. Fälle 7—10, „Handl.").

Es ist schwer zu beurteilen, inwieweit diese Zustände als direkte Folgen der Poliomyelitisinfektion angesehen werden dürfen, oder ob die Krankheit nur das auslösende Moment bei einer schon bestehenden Disposition war.

VI. Reflexe.

A. Sehnenreflexe.

Eines der häufigsten Symptome der epidemischen Kinderlähmung ist eine Veränderung der Reflexe. Dies gilt besonders für die Sehnenreflexe. Diese Veränderung ist ein für die Poliomyelitis noch konstanteres Merkmal als die für sie so charakteristische Herabsetzung oder Aufhebung der Muskelkraft. Denn eine Veränderung der Reflexe findet sich nicht nur so gut wie ausnahmslos bei den Fällen mit Lähmungen, sondern auch besonders oft bei den abortiven Formen.

Seit alters her gilt vor allem, und mit Recht, eine Herabsetzung oder Aufhebung der Sehnenreflexe, vor allem des Patellarreflexes, für ein Kennzeichen der epidemischen Poliomyelitis. Diese Hypo- oder Areflexie geht manchmal dem Einsetzen der Lähmungen voraus. Manchmal tritt sie erst zusammen mit ihnen oder nach ihnen auf. Oft fehlen aber die Lähmungen vollkommen. Dann sind Herabsetzung oder Erlöschen der Reflexe zusammen mit anderen abortiven Symptomen die einzigen Krankheitszeichen.

Es kann jedoch, wie schon verschiedene Beobachter betont haben, auch eine Veränderung der Reflexe in der entgegengesetzten Richtung, das heißt Hyperreflexie, eintreten. Nach meinen eigenen Erfahrungen zu schließen, ist ein derartiges Phänomen durchaus nicht so selten. Für gewisse Typen der Krankheit, so die ataktischen, meningitischen und encephalitischen, ist es sogar charakteristisch. Vor allem findet sich Hyperreflexie bei den abortiven ohne Lähmungen verlaufenden Fällen. Bei diesen Fällen kann Hyperreflexie das einzige auffallende Zeichen sein. Aber selbst bei den typischen, spinalen und bulbopontinen Formen findet man oft während eines bestimmten Zeitabschnittes oder an bestimmten Stellen gesteigerte Reflexe. Hyperreflexie

findet sich besonders oft zu Beginn der Krankheit, manchmal hält sie auch während deren weiterer Entwicklung an.

Sowohl bei den abortiven, als vor allem bei den Fällen mit Lähmungen wird die Hyperreflexie später sehr oft von einer Hypo- oder Areflexie abgelöst. Oft treten die Reflexänderungen (z. B. Fall 11—12, „Handl.") in den Körperteilen auf, in denen sich die Lähmungen etablieren.

Nach Eintreten der Lähmungen findet man (siehe z. B. die untenstehenden Krankengeschichten) die Hyperreflexie öfter in Muskelgruppen oder Körperteilen, die von den Lähmungen ganz verschont geblieben sind. Bei Lähmungen der Hals-, Arm- oder Kopfmuskeln findet man besonders oft Hyperreflexie in den unteren Extremitäten. Ungewöhnlicher dagegen ist es, daß (wie im Fall 54, „Handl.") bei Lähmung der Beine in den Armen Hyperreflexie auftritt.

Fall 14. Gösta K., 9 Monate, Hagalund.

Erkrankte am 15. 8. 1911 mit Erbrechen. An den Händen und an einigen Stellen des Körpers traten Bläschen auf. An den folgenden Tagen vereinzeltes Erbrechen. Harter Stuhl. Bekam am 18. 8. ein Laxans. Die drei letzten Tage empfindlich bei Berührung.

Am 19. 8. merkte die Mutter, daß der Knabe im Gesicht schief sei. Diese Schiefheit hat seither zugenommen. Er hat leichte Zuckungen in den Armen „wie das Zittern bei Kälte."

21. 8. Normal entwickeltes Kind, keine Schlaffheit im Körper. Beim Schreien verändert sich die ganze linke Gesichtshälfte nicht. Sitzt und steht gut. Hochgradig gesteigerter Patellar- und Achillessehnenreflexe an beiden Beinen. Weniger lebhafter Plantar- und Cremasterreflex. Lebhafter Bauchdecken-, Triceps-, Radial- und Ulnarisreflex.

22. 8. Der Patient hält den Rücken gerne gekrümmt. Er schreit viel bei der Wartung. Im Bett aufgesetzt, kann er den Rücken ohne Schwierigkeit strecken.

24. 8. Die Facialiparese ist etwas zurückgegangen. Sowohl gestern wie heute ist die Beweglichkeit des rechten Beines (heute vielleicht auch des linken) herabgesetzt. Patellar- und Achillessehnenreflexe des linken Beines lebhaft. Am rechten Bein sind beide Reflexe schwer auszulösen.

21. 9. Eine unbedeutende Facialisparese ist übrig geblieben. Wernstedt.

Fall 15. Ingeborg N., 29 Jahre, Stockholm.

Erkrankte am 8. 6. 1911 (6 Tage, nachdem ihre 6jährige Tochter an Poliomyelitis erkrankt war) mit Zittern in den Händen, Mattigkeit und Kopfschmerzen.

10. 6. Der Allgemeinzustand hat gelitten. Bewußtsein etwas getrübt. Aussprache verschwommen. Keine Schmerzen, keine Nackensteife. Die Beweglichkeit der Bulbi scheint vollkommen aufgehoben. Leichte Divergenz ihrer Achsen. Keine Doppelbilder. Pupillen eng, gleich groß, reagieren auf Licht. Rechtsseitige Facialisparese. Beide Arme stark paretisch. Die Beine nicht. Patellarreflexe bedeutend gesteigert. Fußklonus im rechten Bein. Fußsohlenreflexe fehlen. Die Patientin kann nicht schlucken. Keine Störung des Tastsinnes.

11. 6. Exitus unter den Erscheinungen der Respirationslähmung.

Stockholm, Epidemiespital.

Fall 16. Anders L., 16 Jahre, Pfarrhof Frändefors.

Erkrankte plötzlich am 14. 1. 1912 mit Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteife und Sakralschmerzen.

15. 1. Lähmung der Arme. Patellarreflexe gesteigert. Späterhin wurde die Rumpfmuskulatur gelähmt.

Schlund- und Respirationslähmung traten dazu. Der Patient starb am 17. 1. unter komatösen Zuständen. Dr. Högrell, Vänersborg.

Bei Lähmung eines Armes oder eines Beines kann man nicht so selten Reflexsteigerungen in der entgegengesetzten Extremität beobachten (s. z. B. folgenden Fall):

Fall 17. Märta N., 5 Jahre, Stockholm.

Erkrankte vor ungefähr 8—10 Tagen (wurde am 30. 5. ins Spital gebracht) mit Fieber, Erbrechen und Kopfschmerzen. Lag zwei Tage zu Bett und klagte, seitdem sie wieder aufgestiegen war, über Schmerzen im rechten Bein. Ging schlecht und schleppte den Fuß nach.

30. 5. Ein schmächtiges, blasses und mageres Kind. Sie kann allein gehen, jedoch sehr vorsichtig. Beim Gehen stützt sie sich der Hauptsache nach auf das linke Bein. Der rechte Fuß schleppt etwas nach. Sie kann nur schwer sitzen, wenn sie das rechte Bein nicht gebeugt hält. Bei dem Versuch, dieses Bein zu strecken, klagt sie über starke Schmerzen im Bein, nicht aber im Rücken. Schwacher Patellarreflex rechts, links hochgradig gesteigert.

10. 6. Patellarreflex an beiden Beinen lebhaft, links gesteigert. Geht hinkend ohne Stütze. Biegt nur widerwillig das linke Sprunggelenk.

25. 6. Patientin geht nun ohne Stütze ziemlich gut, aber hinkend. Kann sich nicht fest auf das rechte Bein stützen. Die Muskulatur des rechten Unterschenkels ist etwas schlaffer. Patellarreflexe an beiden Beinen gesteigert, besonders links. Andeutung eines Fußklonus an diesem Bein. Wernstedt.

Bei Fall 82 (S. 757) beobachtete man einen gesteigerten Patellarreflex und Fußklonus an dem einen Bein, während der Patellarreflex an dem anderen Bein verschwunden war.

Aber bei schon eingetretenen Paresen kann man, selbst wenn sie nicht spastisch zu sein scheinen, in den betroffenen Extremitäten gesteigerte Reflexe finden. Dies geht z. B. aus dem folgenden Fall 18 hervor. Auf diese Erscheinung machte schon Wickman aufmerksam. Seine Erklärung, daß die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, die durch eine Läsion, die auch die Lähmung erzeugt, bedingt ist, von einer weiter oben gelegenen Affektion der Pyramidenbahnen überkompensiert wird, dürfte wohl richtig sein.

Fall 18. Anna N., 19 Jahre, Norrköping.

Erkrankte am 12. 10. 1912 mit Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Erbrechen.

14. 10. Die Beine scheinen ziemlich schwach zu sein.

15. 10. Schmerzhaftigkeit der Schulter-, Rücken- und Beinmuskulatur. Lebhaft gesteigerte Patellar- und Fußreflexe. Leichte Rötung des Rachens. Die Patientin kann sich selbst im Bett umdrehen, sich aber nicht selbst aufsetzen. Sie kann sich nicht auf die Beine stützen. Sobald sie es versucht, tritt starkes Zittern in den Beinen auf. Dieses ist auch durch leichte Berührungen auszulösen.

21. 10. Am Gang ist nichts auffallend. Die Reflexe sind ohne pathologischen Befund. Dr. Bunth, Norrköping.

Manchmal findet man bei schon eingetretenen Lähmungen in ein und derselben Extremität Hypo- und Areflexie in einer und Hyperreflexie in einer anderen Muskelgruppe. Wenn die Extensoren in einem Bein gelähmt sind und der Patellarreflex erloschen ist, so findet man nicht selten am selben Bein einen gesteigerten Achillessehnenreflex. Wenn Hyperreflexie und Hyporeflexie abwechseln, so tritt meist die Hyporeflexie zuletzt auf. Doch kann auch eine Steigerung der Reflexe wieder auftreten, nachdem die Krankheit das akute Stadium durchlaufen hat, während dessen Hyporeflexie bestand (s. Fall 119, S. 775).

Als Regel dürfte somit folgendes gelten: Daß Hyperreflexie, wenn sie besteht, nur im Anfang der Krankheit als vorübergehendes Phänomen oder bei Abortivfällen oder in Körperteilen auftritt, die unterhalb der gelähmten Gebiete liegen. Seltener tritt Hyperreflexie in einer Extremität, wenn die andere gelähmt ist, auf und noch seltener in der gelähmten Extremität selbst.

Die Hyperreflexie bei der Poliomyelitis ist oft höchst bedeutend. Manchmal findet man, wie bei dem untenstehenden Fall, daß z. B. bei der Auslösung des Patellarreflexes das ganze Bein in ein starkes Zittern oder Schütteln gerät. Nicht selten findet sich Fußklonus. So z. B. war er in Fall 17 und 19 angedeutet. Ganz ausgesprochen war er in Fall 15 (S. 736), ebenso in Fall 78, 82, 89 und 171 (S. 755, 757, 761 und 817).

Fall 19. Karin Alice E., 4 Jahre 9 Monate, Stockholm.

Vor einer Woche (sie wurde am 21. 6. 1911 ins Spital gebracht) einen Tag lang Kopfschmerzen und schien Fieber zu haben. Klagte am 19. 6. über Schmerzen in der Magengrube. Am 20. 6. fühlte sie sich schlechter, konnte nicht gut schlucken und klagte fortwährend über Schmerzen im Kopf und in der Magengrube. Kein Erbrechen. Soll am Tag vorher viel geschwitzt haben. Heute am 20. 6. klagte sie über Schmerzen im Hals und zitterte etwas am ganzen Körper.

Status bei der Aufnahme. Die Patientin kann allein nicht gut sitzen. Die Bewegungen des Kopfes sind nicht beherrscht. Er fällt nach rückwärts, wenn man sie aufrichtet. Sie kann nicht ohne Hilfe auf den Beinen stehen, stützt sich aber auf sie. Bei dem Versuch zu gehen, rutschen die Beine gekreuzt nach vorne. Gesteigerter Patellarreflex rechts, lebhaft links. Sie bewegt beide Arme, aber kraftlos, besonders den linken. Linksseitige Facialisparese beider Äste. Die Patientin spricht nicht und schluckt nicht.

22. 6. In der Nacht unruhig. Wirft sich im Bett herum. Gestern lag sie den ganzen Tag ruhig, mit halbgeschlossenen Augenlidern und aufwärts gerichtetem Blick. Dann und wann leichter Nystagmus. Die Körpermuskulatur ist nicht mehr dem Willen unterworfen. Kann weder sitzen noch stehen. Die Patientin neigt gerne den Kopf nach rückwärts, selbst wenn sie in vorgeneigter Stellung gehalten wird. Totale linksseitige Facialisparese, etwas geringer im oberen Ast. Sie kann die Augenlider schließen, der Lidschlag ist aber sehr schwach. Spricht nicht und schluckt nicht. Beim Einführen des Mundspatels lebhafter Schluckreflex. Schleimhäute etwas gerötet, die rechte Tonsille etwas vergrößert. Bewegt Arme und Beine, aber mit deutlich herabgesetzter Kraft, besonders der Arme. Sie fühlt Nadelstiche, scheint aber recht indolent, besonders bei Stichen in die Arme.

Gesteigerte Patellarreflexe. Angedeuteter Fußklonus an beiden Beinen. Gesteigerte Fußsohlenreflexe, kein Babinski. Bauchdecken-, Triceps- und Radialisreflexe normal.

Der Bauch ist etwas schlaff und die Analöffnung hat die Tendenz zu klaffen.

23. 6. Die Patientin hat heute morgen ein paar Schluck Wasser getrunken, ist tagsüber wacher wie gestern.

25. 6. Begann am Abend des 23. 6. zu sprechen und unbehindert Speisen zu schlucken. Aß seither auch Eier und Pfannkuchen. Am Abend des 23. und gestern Zuckungen in Armen und Beinen. Kein Nystagmus. Die Patientin kann nicht im Bett sitzen, sondern fällt auf die rechte Seite. Sie steht auf den Beinen, kann auch mit Unterstützung gehen, aber nicht geradeaus, sondern immer in der Richtung nach rechts; sie hat auch die Neigung, dorthin zu fallen. Ist im allgemeinen sehr still und gleichgültig. Sie bewegt Arme und Beine, aber mit deutlich herabgesetzter Kraft. Die linksseitige Facialisparese besteht noch. Patellar-, Plantar-, Triceps-, Bauchdecken- und Radialisreflexe gesteigert.

3. 7. Besserung. Patientin konnte schon am 28. 6. im Bett sitzen und frei stehen und den nächsten Tag auch einige Schritte gehen. Gang etwas unsicher. Wackelt hin und her und setzt die Beine manchmal kreuz und quer. Wenn sie im Bett ist, so hält sie die Beine gerne in den Knien gebeugt. Sie steht nur schwer mit geschlossenen Füßen und zieht sich dabei nach rückwärts. Patellarreflex äußerst gesteigert. Beim Auslösen desselben gerät das Bein beinahe in Krampf. Lebhafter Plantarreflex, kein Fußklonus. Lebhafter Bauchdecken- und Tricepsreflex. Auch die Facialisparese ist weniger deutlich ausgesprochen.

5. 7. Der Gang ist bedeutend besser. Jeder Schritt wird noch immer vorsichtig gemacht, etwas wackelnd und schwankend. Sie sucht an den Wänden und

Türpfosten eine Stütze, wenn sie an ihnen vorbeigeht. Bedeutend gesteigerter Patellarreflex an beiden Beinen. Gesteigerter Achillessehnenreflex. Kein Fußklonus. Lebhafte Armreflexe, Beweglichkeit der Arme normal. Wernstedt.

So mannigfachen Schwankungen wie die Muskelkraft sind auch die Reflexe unterworfen. Reflexe, die an einem Tag gesteigert waren, lassen sich am anderen Tag nicht mehr auslösen. Bei einer späteren Untersuchung kann man sie wieder gesteigert finden usw.

Bei einem unter Konvulsionen verlaufenden Fall (Fall 20) waren die Reflexe während der Konvulsionen gesteigert, in den konvulsionsfreien Intervallen waren sie schwach.

Fall 20. Tore T., 2 Jahre 9 Monate, Stockholm.

Soll 4 Tage alt plötzlich am ganzen Körper schlaff und bleich geworden sein (wie vom „Schlage" gerührt). Im Alter von 1 Jahr soll das eine Bein längere Zeit hindurch ganz kraftlos gewesen sein, so daß er nicht gehen konnte. Im übrigen war er bis heute Morgen immer frisch und gesund (eingebracht am 7. 6. 1911). Da die Mutter das Kind aus dem Bett nahm (es hatte die ganze Nacht ruhig geschlafen), bemerkte sie, daß es nicht bei Bewußtsein sei. Der Knabe konnte weder gehen noch stehen, sondern „taumelte hin und her". Sein Körper war nicht schlaff. Seither hatte er manchmal Zuckungen.

Status: Gut entwickeltes Kind, gut genährt. Liegt bewußtlos da, mit dem Blick nach oben gerichtet. Respiration angestrengt (Frequenz 40), Stridor. Puls auffallend langsam, regelmäßig, kräftig, Frequenz 64. Temperatur 35,4°.

Der Körper ist zeitweilig steif. Beim Untersuchen werden leicht Krämpfe ausgelöst. Dabei auch Zuckungen im rechten Mundwinkel und rechten Arm. Deviation conjugée nach rechts. Der rechte Arm wird beständig im Ellenbogengelenk gebeugt gehalten. Patellarreflex von normaler Stärke. Babinski am rechten Fuß positiv. Pupillen mittelweit, reagieren auf Licht.

(Später:) Die Krämpfe treten jetzt im linken Arm und Bein und im Gesicht auf. Der rechte Arm ist ganz schlaff. Pupillen reagieren lebhaft auf Licht. Bei plötzlichem Lichteinfall kontrahieren sie sich zuerst sehr stark, um sich gleich darauf wieder zu erweitern. Der Puls ist jetzt klein. Frequenz 144. Patellarreflex wechselnd, während des Krampfanfalles sind sie lebhaft in der Zwischenzeit schwach. Bei Nadelstichen zieht der Patient nur die Beine weg, nicht aber die Arme.

8. 6. Wiederholte Krampfanfälle während der Nacht. Morgens fast kontinuierliche Krämpfe in den Kopfmuskel und im linken Arm. Schnelle tiefe Atmung. Diese wird von kurzen Intervallen abgelöst, während deren er fast gar nicht oder nur oberflächlich und langsam atmet. Pulslos. Beinmuskulatur schlaff. Kein Patellarreflex. Starb im Verlauf des Tages. Wernstedt.

B. Hautreflexe.

Die Hautreflexe sind wie die Sehnenreflexe in der Regel in den paretischen Teilen herabgesetzt oder erloschen. Bei Parese der Bauchmuskeln war somit der Bauchdeckenreflex meist erloschen, bei Lähmung der Beine der Fußsohlenreflex, bei Lähmung des Analmuskels der Analreflex usw. Die Hautreflexe können aber auch wie die Sehnenreflexe dort erlöschen, wo sich keine Lähmungen vorfinden.

Die Hautreflexe können aber auch wie die Sehnenreflexe eine Steigerung erfahren. Bei mehr als einem Fall ist eine Steigerung des Plantarreflexes beobachtet worden, mit ihr zusammen tritt oft eine Steigerung des Patellar- und Achillessehnenreflexes auf. In anderen Fällen wieder sind die Plantarreflexe und manchmal auch andere Hautreflexe gesteigert, während die Patellarreflexe herabgesetzt sind. Ein gutes Beispiel hierfür ist folgender Fall:

Fall 21. Elin J., 23 Jahre. Särsta, Kirchspiel Häradshammar.

Erkrankte am 23. 10. 1912 mit Kopfschmerzen und Fieber.

25. 10. Kann weder sprechen noch schlucken. Atmet schwer.

26. 10. Bauchdeckenreflexe gesteigert. Schon bei einer leichten Berührung der Bauchdecken Zuckungen in den Armen. Patellarreflexe erloschen. Plantarreflexe äußerst gesteigert. Kann nicht deutlich sprechen und nicht schlucken. Steht und geht ziemlich gut. Dr. Bergquist, Söderköping.

Ähnliche Verhältnisse finden sich bei Fall 24 (s. „Handl.") und 82 (S. 757). Das gleiche konnte auch im folgenden Fall beobachtet werden, obwohl die Beine schon paretisch waren.

Fall 22. Karl Axel M., 3 Jahre 8 Monate, Stockholm.

Erkrankte am Nachmittag des 23. 7. 1911. Klagte über Müdigkeit in den Beinen. Am folgenden Tag Temperatur 38,1°, Schmerzen im Bein, am Nachmittag konnte er nicht mehr gehen, sondern fiel bei dem Versuch, das Bett zu verlassen, um.

25. 7. Temperatur 38,7°. Klagt über Schmerzen im Kopf und in den Beinen. Mehrmals Erbrechen. Schwitzt, aber nicht auffallend viel.

26. 7. Normal entwickeltes Kind mit etwas geröteten Tonsillen. Er steht etwas wackelnd, besonders wenn er die Augen schließt. Er fällt um, wenn er versucht, allein zu gehen. Unterstützt geht er mit langsamen, trägen Schritten, als wäre es ihm schwer, einen Fuß vor den anderen zu setzen. Er setzt die Füße beim Gehen kreuzweise übereinander und knickt dabei mit den Knien ein. Er strampelt im Bett unbehindert mit den Beinen und zielt mit Füßen und Armen gut. Deutlich herabgesetzte Muskelkraft, besonders beim Beugen des Knies, wenn er auf dem Magen liegt. Dabei kann der kleinste Widerstand das Beugen des Knies verhindern. Mehr Kraft hat er, die gebeugten Knie zu strecken oder das Bein zu abduzieren. Patellarreflexe auf beiden Seiten abgeschwächt. Plantarreflexe sehr lebhaft. Babinski rechts positiv. Achillessehenreflexe rechts träge, links verschwunden. Bauchdeckenreflexe ausgeprägt. Der Patient sitzt ohne Schwierigkeit, kann sich aber nur schwer aufrichten.

Der Händedruck ist schwach, besonders rechts, auch das Beugen des rechten Ellenbogens ist schwach. Er kann die Arme gut nach aufwärts strecken. Sitzt ungerne. Liegt mit leichter Lordosestellung des Rückens. Triceps-, Ulnaris- und Radialisreflexe deutlich.

27. 7. Patellarreflex links sehr undeutlich, rechts erloschen, ebenso die Achillessehnenreflexe. Lebhafte Fußsohlenreflexe. Kann weder gehen noch stehen.

31. 7. Stark ausgeprägte Lordosestellung. Bei gestreckten Beinen und Beugung im Hüftgelenk starke Schmerzen im Schenkel und Knie. Kann sich kaum auf die Beine stützen. Patellarreflex an beiden Beinen auslösbar, links lebhaft. Keine Achillessehnenreflexe. Plantarreflexe undeutlich.

19. 8. Bewegt beide Beine gut, das linke aber mit verminderter Kraft. Der linke Fuß hat eine Neigung zu Spitzfußstellung. Patellarreflexe auf beiden Seiten, links lebhafter. Achillessehnenreflex nur rechts. Plantarreflex undeutlich. Bauchdecken-, Cremaster- und Tricepsreflexe auslösbar. Wernstedt.

Wichtig als Zeichen einer Pyramidenschädigung ist das nicht selten auftretende Babinskische Phänomen bei großen Kindern und Erwachsenen (s. Fall 81, 97, 125, S. 756, 763 und 776, wie auch Fall 124, „Handl."). Solche Beobachtungen haben auch andere Verfasser gemacht (u. a. E. Müller, Neurath). Sie erwähnen auch das Vorkommen des Oppenheimschen Phänomens.

Auch die Hautreflexe ändern sich manchmal im Verlauf der Krankheit. Bei einer Untersuchung findet man sie gesteigert, bei der nächsten lassen sie sich nicht auslösen, später kann man sie wieder lebhaft finden usw. Dabei können sich wie im vorhergehenden Fall Sehnenreflexe und Fußsohlenreflexe am selben Bein, gleichzeitig aber entgegengesetzt verändern.

Über die Schleimhautreflexe wurden keine eingehenden Studien gemacht. Auch in der Literatur findet man keine eingehenden Untersuchungen darüber. In einem meiner Fälle mit Facialisparese findet sich angegeben, daß der Conjunctivalreflex fehlte (s. Fall 60, S. 750).

Der Pupillarreflex und die Weite der Pupillen sind in Fällen mit meningitischen oder cerebralen Symptomen verschiedenen Veränderungen unterworfen. Man findet dabei, daß die Pupillen manchmal reaktionslos, manchmal stark kontrahiert, manchmal stark erweitert und manchmal ungleich sind. Ich konnte bei einem solchen Fall beobachten, wie sich die Pupille bei Lichteinfall stark kontrahierte, um sich gleich nachher mäßig zu erweitern (siehe Fall 20, S. 739).

Auch bei spinalen und bulbospinalen Formen kann man solche Veränderungen finden (s. Fall 23—25, „Handl.").

Einige Forscher, u. a. Wickman und Hoffman, beobachteten das occulopupilläre Phänomen.

VII. Störungen des sensiblen Nervenapparates.

Je mehr sich das Studium der Poliomyelitis entwickelt und vertieft hat, desto mehr Störungen des sensiblen Nervenapparates hat man aufgedeckt. Pathologisch-anatomische Studien haben für das Zustandekommen solcher Störungen hinreichende Erklärungen entdeckt. Diese Forschungen haben nämlich bewiesen, daß nicht nur die motorischen Zellen im Vorderhorn charakteristische pathologisch-anatomische Veränderungen zeigen. Man findet sie auch oft in hohem Maße in den Clarkschen Säulen der Hinterhörner ausgebildet. Auch in den weißen Strängen des Rückenmarkes hat man eine ödematöse Durchtränkung und Rundzelleninfiltration finden können. Nicht einmal die Spinalganglien bleiben — wie von einigen Seiten nachgewiesen worden ist — frei von entzündlichen Vorgängen.

Man kann bei den sensorischen Störungen am zweckmäßigsten zwischen den Reiz- und Ausfallserscheinungen (Defekten) unterscheiden.

A. Reizsymptome.

Die Reizsymptome treten meist zu Beginn der Krankheit auf. Sie äußern sich meist in Parästhesien und Schmerzen.

Die Parästhesien können sehr verschieden sein. Die einen klagen über Stechen, die anderen über Kribbeln in Armen und Beinen oder im ganzen Körper und wieder andere über ein Gefühl der Taubheit. Ein Patient klagte darüber, daß die Weichteile an gewissen Körperteilen wie „Schäle auf den Beinen" saßen, ein anderer wurde von „Gesummen" im Körper geplagt. Ein 3jähriges Mädchen, bei dem später Lähmungen in den Beinen auftraten, glaubte, es habe sich Splitter in die Füße eingezogen und bat sie zu entfernen. Andere Patienten (s. z. B. Fall 33, „Handl.") werden unter anderem von Jucken geplagt.

Auch auf dem Gebiete anderer Sinne, nicht nur des Tastsinnes, können wir Reizerscheinungen finden. So klagte z. B. ein 28jähriger Monteur über „Schwarzwerden und Flimmern" vor den Augen. Ein anderer Patient sah „Blumen an den Wänden" usw.

Schmerzen sind ein häufiges und diagnostisch wichtiges Symptom. Die Schmerzen können spontan oder erst bei Berührungen oder Bewegungen auftreten. Die spontan auftretenden Schmerzen können sehr verschieden heftig sein, manchmal werden sie als schneidend oder reißend beschrieben. Sie kommen und gehen. In anderen Fällen beklagen sich die Patienten über ununterbrochene Schmerzen. Meist treten sie in den Extremitäten auf, aber auch im Rumpf, im Gesicht oder, kurz gesagt, irgendwo im ganzen Körper können sie auftreten. Die Schmerzen sind nicht ganz ohne prognostische Bedeutung. Sie deuten oft an, welchen Körperteil die Lähmung heimsuchen wird, denn die Lähmungen treten meist dort auf, wo sich die Schmerzen lokalisiert haben. Ein besonders markantes Beispiel hierfür ist folgender Fall:

Fall 26. Emil E., 26 Jahre. Torpshammar, Kirchspiel Torp.

Erkrankte am 16. 8. 1912 mit anhaltenden Schmerzen in der Stirne, nicht im Nacken. Am sechsten Tage danach leichte Schmerzen in den Beinen und Lähmung derselben. Die Symptome, die während einiger Tage ziemlich leicht waren, wurden nun immer schwerer, sowohl was die Schmerzen als was die Paresen anlangt. Die Schmerzen dehnten sich nun aufwärts von Gebiet zu Gebiet aus, ohne an den schon länger befallenen Stellen an Intensität abzunehmen. Die Lähmungen (nach einigen Tagen vollständige Paralysen) befielen in derselben Reihenfolge eine Muskelgruppe nach der anderen, bis der ganze Körper vollständig hilflos war. Der Patient starb am 6. 9. 1912.

Dr. Åberg, Fränsta.

Manchmal verschwinden die Schmerzen mit dem Auftreten der Lähmungen, so in Fall 27—28 (s. „Handl.“), meist aber halten die Schmerzen einige Tage oder länger an. Nicht selten findet man Patienten, die, wie in den Fällen 29—31 (s. „Handl.“), lange nach Abschluß des akuten Stadiums, ja Monate hindurch von Schmerzen geplagt werden, die manchmal so hochgradig sind, daß sie die Anwendung narkotischer Mittel nötig machen.

Man findet aber auch Patienten, die sich wenig oder gar nicht über Schmerzen beklagen. Sobald man sie aus ihrer Ruhe bringen will oder sie auch nur leicht berührt, so geben sie aber sofort Zeichen eines intensiven Unbehagens. Diese Schmerzen scheinen oft der Ausdruck einer mehr oder weniger ausgebreiteten Hyperästhesie zu sein. Die leichteste Berührung kann schon Schmerzen auslösen. Einige Patienten konnten nicht einmal den Druck der Decke auf sich dulden (s. Fälle 32 und 33, „Handl.“).

Bei anderen Fällen, und diese scheinen mir die häufiger vorkommenden zu sein, scheint die Angst, die die Kinder zeigen, sobald man sich ihrem Bett nähert, oder die Klagen, in die sie bei der kleinsten Berührung ausbrechen, mehr der Ausdruck ihrer Furcht vor Lageänderungen und vor einem kräftigen Anfassen als der einer Hyperästhesie zu sein. Es scheint, als würden erst ein energisches Zugreifen oder ganz besonders Lageveränderungen des ganzen Körpers oder Teile desselben wirkliche Schmerzen auslösen. Manchmal hat man den Eindruck, als wären die Muskeln selbst empfindlich, ein anderes Mal, als würde erst ein Druck auf die Nervenstämme einen Schmerz auslösen. Häufiger ist es aber, daß erst Bewegungen des Patienten oder seiner Glieder einen Schmerz auslösen oder eine schon bestehende Druckempfindlichkeit verstärken. In seltenen Fällen ist auch die Wirbelsäule druckempfindlich.

Sehr charakteristisch ist die Art, wie sich gewisse Patienten gegen den Versuch verhalten, sie im Bett aufzusetzen. Mancher kleine Patient wehrt sich

heftig dagegen, indem er den Körper so stark wie möglich nach rückwärts wirft. Dabei schreit er furchtbar und wilder Schrecken ist in seinem Gesichte zu lesen. Rücken und Nacken, welche bei ruhiger Rückenlage nicht besonders steif oder nach rückwärts gebogen erscheinen, stellen sich bei solchen Versuchen oft in eine starke Opistotonusstellung. Interessant ist, wo der Patient dabei die Schmerzen empfindet. Oft klagen die Patienten nicht so sehr oder nur über Schmerzen im Rücken, sondern die intensivsten Schmerzen lokalisieren sie in die Beine, nicht selten in das Hüftgelenk und vielleicht noch öfter in das Knie; es gibt Patienten, die beim Beugen des Nackens einen Schmerz empfinden, den sie aber in die Beine verlegen. Eine große Erleichterung ist es für Patienten, die an Schmerzen beim Aufsetzen leiden, wenn man sie so im Bett dreht, daß sie die Beine außerhalb des Bettes im Kniegelenk beugen können. Dieselben Schmerzen treten natürlich auf, wenn man die gestreckten Beine von ihrer Unterlage hebt, während sich der Patient in Rückenlage befindet (Kernig-Lasèguesches Phänomen). Verursacht werden die Schmerzen wohl durch die bei den Bewegungen erfolgende Dehnung der Nervenstämme. Möglicherweise haben die Schmerzen, die beim kräftigen Anfassen von Weichteilen auftreten, wenigstens zum Teil dieselbe Ursache. Es ist nicht ganz unwahrscheinlich, daß es die Reibung der oft mit inflammatorischem Exsudat umkleideten intraspinalen Wurzelfasern und der infiltrierten Spinalganglien ist, die diese Schmerzgefühle auslöst.

Auch diese Schmerzen bei Bewegungen können noch lange nach Verschwinden der akuten Symptome bestehen bleiben. Oft beruhen die Kontraktionsstellungen, die die Kinder manchmal schon von Anfang an beständig einnehmen, mehr auf diesen Schmerzen als auf der Kontraktur der Antagonisten der gelähmten Muskeln. Sie nehmen instinktiv eine Stellung ein, z. B. an den Leib angezogene Beine, damit die großen Nervenstämme so schlaff wie möglich sein können. Viele Kinder kommen sehr bald darauf, daß sie die Schmerzen beheben oder mildern können, wenn sie beim Aufsetzen die Beine unter sich kreuzen. Sobald man die Kinder aufsetzen will, ziehen sie deswegen die Beine an und lassen das Aufsetzen nur dann zu, wenn sie diese Stellung einnehmen dürfen, oder wenn man ihnen die Beine über die Bettkante auszustrecken und im Kniegelenk zu beugen gestattet.

Eigentümlich ist folgender Fall. Es traten keine Schmerzen auf, dagegen bildete sich eine allgemeine Hyperästhesie aus; diese scheint aber erst nach Ablauf des akuten Stadiums aufgetreten zu sein.

Fall 84. Johan B., Främby, Kirchspiel Kopparberg.

Erkrankte während seiner Arbeit mit Müdigkeit und zunehmender Atemnot.

16. 8. Fieber.

17. 8.—23. 8. Gesund und frisch, unternahm eine Reise nach Köping.

24. 8. Kopfschmerzen, Erbrechen, benommen.

25. 8. Fieber, kraftlos, bettlägerig.

26. 8. Morgens Schwäche im rechten Bein, später auch in beiden Armen.

27. 8. Rechtes Bein gelähmt, linkes sehr schwach. Arme teilweise beweglich. Kann den Kopf wenden, aber nicht heben. Kann sich im Bett nicht aufsetzen. Sprache undeutlich.

3. 9. Atembeschwerden. Kann schlecht schlucken. Kann sich im Bett nicht umdrehen.

Sensorium war die ganze Zeit frei. Keine Schmerzen, keine Beschwerden beim Urinieren. Obstipation. Keine Zuckungen, keine Nackensteife.

Nach Verlauf einiger Krankheitswochen bildete sich eine allgemeine Hyperästhesie aus, welche im Laufe des Oktobers und Novembers langsam abnahm. Die Fieberperiode dauerte 14 Tage. Dr. Moßberg, Örebro.

B. Ausfallserscheinungen.

Sensibilität. Schon Medin beobachtete bei einem seiner Fälle den „Verlust des Gefühls" in einem Bein. Derartige Beobachtungen sind seither von vielen Untersuchern gemacht worden (u. a. Canestrini, Franzen, Leegaard, Krause, A. Müller, Ed. Müller, Netter, Netter und Levaditi, Potpeschnig, Sachs, Stiefler, Strümpel und Reece). Oft scheint nur der Temperatursinn und der Schmerzsinn berührt (Hinterhorntypus). Nach Ed. Müller tritt oft, besonders zu Beginn der Krankheit, eine wieder vorübergehende Herabsetzung der Sensibilität, besonders des Schmerz- und Temperatursinnes auf. Bisweilen ist aber auch der Tastsinn affiziert. Canestrini beobachtete in zwei Fällen auch fehlende Pallästhesie, Wickman und eine Reihe anderer Autoren beobachteten eine Herabsetzung der elektrocutanen Sensibilität.

Ich selbst habe bei typischen Poliomyelitisfällen manchmal eine ausgeprägte Herabsetzung der Sensibilität im akuten Stadium beobachtet, die bis zu einer vollständigen Gleichgültigkeit gegen starke Nadelstiche ging. Meist beschränkt sich diese Anästhesie auf das gelähmte Gebiet oder ist in diesem am ausgeprägtesten. Meine derartigen Beobachtungen habe ich meist an kleinen Kindern gemacht, bei denen es schwer ist, die verschiedenen Arten der Sensibilität zu unterscheiden.

Auch von verschiedenen Ärzten aus getrennten Gebieten unseres Landes sind, wie aus den folgenden Krankengeschichten hervorgeht, Fälle gemeldet worden, bei denen eine mehr oder weniger vollständige „Anästhesie" oder ein „vollständiger Verlust des Gefühls" in größeren oder kleineren Partien des Körpers beobachtet wurde. Auch hier wurden die Sensibilitätsdefekte in der Regel an den gelähmten Körperteilen beobachtet.

Da die Anästhesie als Symptom der Kinderlähmung wenig bekannt ist obwohl das Symptom sicher nicht zu den ganz seltenen gehört, so möge eine größere Anzahl Fälle hier als Beispiel dienen.

Fall 35. Astrid Linea J., 1 Jahr 4 Monate, Stockholm.

Erkrankte am 14. 8. 1911 mit Fieber und schlechtem Appetit. Kein Erbrechen, aber etwas Husten. Am 16. 8. gaben die Beine nach, sobald das Mädchen zu gehen versuchte. Das Kind kann ohne Hilfe sitzen. Seit gestern (18. 8.) kann es auch dies nicht mehr.

Status: 20. 8. Gut entwickeltes, gut genährtes Kind. Kann sich nicht auf die Beine stützen und nicht ohne Hilfe sitzen. Hebt man das Mädchen auf, so markiert es Schmerzen. Es hält den Rücken in starker lordotischer Verkrümmung und den Kopf stark nach rückwärts gebeugt. Es behält diese Stellung auch bei, wenn es im Bett liegt. Die Bauchdecken sind abnorm nachgiebig. Stimme beim Schreien sehr schwach. Es bewegt alle Extremitäten, am besten die Arme, und zwar den rechten besser als den linken. Letzteren hält sie meist vollkommen still; es kann aber auch mit diesem Arm greifen und Ellenbogen und Schultergelenk bewegen. An beiden Unterarmen und Händen scheint der Schmerzsinn stark herabgesetzt zu sein. Es bewegt das linke Bein besser, kann es auch an den Körper anziehen, am rechten Bein bewegt es Fuß und Zehen besser, kann es aber nicht anziehen. Kranialnerven unberührt. Bauchdeckenreflexe und Radialisreflexe rechts erhalten. Plantarreflex ist an beiden Beinen erhalten, dagegen der Patellar- und Achillessehnenreflex an beiden Beinen erloschen.

24. 8. Viel weicher und nachgiebiger im Rücken. Sitzt im Bett, wenn er unterstützt wird.

25. 8. Schlaff am ganzen Körper, keine Steife des Rückens oder Nackens. Wenn man sie im Bett aufsetzt, sinkt sie am meisten zusammen. Die rechte Thoraxhälfte buchtet sich seitwärts vom Rückgrat aus.

Beweglichkeit und Reflexe wie vorher, aber kein Plantarreflex links.

Wernstedt.

Fall 36. Elsa R., 4 Jahre 3 Monate, Stockholm.

Erkrankte in der Nacht auf den 1. 6. mit Kopfschmerzen und Fieber. Lag den nächsten Tag mit den gleichen Symptomen zu Bett. Klagte außerdem über Schmerzen im Hals. War sehr schläfrig und schwitzte viel. Gestern (2. 6.) steif im Nacken. Sie konnte weder selbst aus dem Bett aufstehen, noch sich darin umdrehen und war sehr schlaff in allen Gelenken. Seit heute Morgen hat eine schnappende Atmung begonnen.

3. 6. Fast vollständig schlaff am ganzen Körper, kann nur das rechte Bein etwas anziehen. Die mimische Muskulatur scheint vollständig beweglich. Die Atmung ist oberflächlich, angestrengt und schnappend. Nasenflügelatmung. Kann schlecht schlucken und nicht sprechen. Bewußtsein ungetrübt. Das Schmerzgefühl scheint am ganzen Körper, am meisten aber an den am stärksten gelähmten Partien herabgesetzt. Herztätigkeit unregelmäßig, mit einem an den Cheyne-Stokesschen Atemtypus erinnernden Rhythmus. Starb bald nach Aufnahme. Wernstedt.

Fall 37. Anna A., 22 Jahre, Huskvarna.

Erkrankte am 19. 9. 1911 mit Fieber, Kopfschmerzen, Angina und Schmerzen im ganzen Rücken, in das linke Bein ausstrahlend. Der Schmerz besteht fast die ganze Zeit, aber mit wechselnder Intensität.

20. 9. Leichte Parese des linken Beines.

21. 9. Parese des linken Facialis und Abducens. Hyperästhesie auf der Beugeseite der Ober- und Unterschenkel und der Außenseite der vorderen Arme. Fast vollständige Analgesie der Plantae pedum. Dr. Hjorton, Huskvarna.

Fall 38. Klara E., 7 Jahre, Valleberga, Kirchspiel Ekeby.

Erkrankte am 5. 11. 1912 mit Fieber, Schmerzen im Kopf und in Armen und Beinen. Auch die Rückseite des Halses ist empfindlich und schmerzhaft. Am dritten Tage Parese des linken und Paralyse des rechten Beines. Reflexe erloschen. Während zwei Wochen Schmerzen auf der Dorsalseite des Halses und während zwei Wochen Gefühllosigkeit der Zehen. Dr. O. Little, Landskrona.

Fall 39. Gunborg N., 4 Jahre, Frånö, Kirchspiel Gudmundrå.

Erkrankte am 22. 4. mit „Schmerzen im Magen". Einige Male Erbrechen, soll aber nach den Angaben kein Fieber gehabt haben.

24. 4. Kann sich nicht auf das linke Bein stützen und zieht den linken Fuß nach. Patellarreflexe erloschen. Temperatur 39°.

26. 4. Lähmung beider Unterschenkel, Parese der Schenkel- und der Rückenmuskulatur.

3. 5. Die Lähmung des rechten Beines ist fast vollständig zurückgegangen. Anästhesie in beiden Beinen (fühlt auch tiefe Nadelstiche nicht).

12. 6. Geht nun mit Hilfe eines Stockes. Sensibilität normal.

Dr. E. Falk, Kramfors.

Fall 40. Hjalmar M., 24 Jahre, Stora Valla, Kirchspiel Gåsinge.

Erkrankte am 27. 8. 1913 mit Nackensteife und Schmerzen im Nacken und in Armen und Beinen. Wurde an Armen und Beinen gelähmt. Tast- und Schmerzsinn in den Beinen, besonders dem linken, herabgesetzt. Keine Patellarreflexe. Romberg schwach positiv. Der rechte Musculus sternocleidomastoideus ist steif und empfindlich.

Schon am 17. 8. war seine Frau, nach den Symptomen des Mannes zu urteilen, an Poliomyelitis erkrankt. Ihr Hals war gerötet und empfindlich. Am 21. 8. Schmerzen im Rücken,

Patellarreflexe erloschen. Der Schmerzsinn am rechten Bein stark herabgesetzt. Am 25. 8. Sensibilität normal. Patellarreflexe schwach, aber doch auslösbar.

Dr. A. Öberg, Björnlunda.

Die in der obigen Krankengeschichte erwähnte Frau ist mit größter Wahrscheinlichkeit als Beispiel eines Abortivfalles anzusehen, bei dem bemerkenswerterweise eine partielle Anästhesie zu beobachten war.

Fall 41. Mathilde C., 56 Jahre, Uddevalla.

Erkrankte am 9. 6. 1913 mit Übelkeiten und Obstipation.

10. 6. Fühlt sich „welk" in den Beinen.

11. 6. Linkes Bein vollkommen unbeweglich, Patellarreflex an beiden Beinen erloschen. Sensibilität ungestört. Druckempfindlichkeit des Glutealtraktes. Schmerzen im Rücken in Nabelhöhe.

12. 6. Rund um den Körper („wie einen Reifen") einen schneidenden Schmerz. Oberhalb desselben fühlt sie alles normal, unterhalb alles gelähmt. Kann sich im Bett nicht aufsetzen. Das linke Bein ist vollständig paralytisch, das rechte kann im Hüftgelenk gebeugt werden. Kann nicht urinieren. Obstipation. Sensorium frei.

14. 6. Sensibilität an den Beinen bis in Nabelhöhe vollkommen erloschen. Die Grenze ist scharf. An dieser Grenze ein brennendes Gefühl.

16. 6. Die Sensibilität ist im rechten Bein und in der rechten Bauchhälfte erloschen, ebenso im linken Unterschenkel. Im linken Oberschenkel und der linken Bauchhälfte ist sie herabgesetzt, aber vorhanden. An die beiden letztgenannten Stellen verlegt sie zeitweilig einen intensiven Schmerz. Mit Hilfe der Arme kann sich die Patientin zur Hälfte im Bett aufrichten. Unvermögen zu urinieren, aber erhaltenes Gefühl der Blasenfülle. Anhaltende Verstopfung.

20. 6. Sensibilität im rechten Bein erloschen, in der rechten Bauchhälfte nachzuweisen. Kann das rechte Bein etwas bewegen.

22. 6. Kann wieder urinieren. Kann den linken Fuß bewegen.

26. 6.—28. 6. Sensibilität im rechten Knie wie auch im rechten Unterschenkel wiedergekehrt. Andauernde Verstopfung. Kann sich im Bett selbst aufsetzen. Kann das rechte Bein im Hüftgelenk flektieren. Sensibilität des linken Beines normal. Bei dem Versuch zu gehen, zeigt sich das linke Bein unbrauchbar, das rechte ist zwar schlaff, kann aber vorgesetzt werden. Die Paresen beider Beine bestanden noch Ende Mai 1914.

Dr. Wolde, Uddevalla.

Fall 42. Gustav S., 20 Jahre, Bjärsta, Kirchspiel Gudmundrå.

Erkrankte am 11. 12. 1911 mit starken Schmerzen, besonders in der Kreuzbeingegend, und Fieber. Tags darauf trat Lähmung der Beine und des Rumpfes und teilweise der Arm- und Halsmuskulatur ein. Sensorium frei. Sehnenreflexe an beiden Beinen erloschen. Plötzlich auftretende vorübergehende Schmerzen in den Beinen. Anfangs Retentio urinae et alvi. Während längerer Zeit Anästhesie der Beine und des Rumpfes bis in Nabelhöhe. Anfangs starker Schweißausbruch. Nach 3—4 Tagen fieberfrei.

Dr. Falk, Kramfors.

Fall 43 s. „Handl.".

Fall 44. Carl L., 14 Jahre, Rinn, Kirchspiel Fryksände.

Erkrankte am 28. 8. 1911. Bei der ärztlichen Untersuchung am nächsten Tag zeigte sich Nackensteife. Temperatur 39,2°. Erloschene Sensibilität und Unbeweglichkeit des rechten Armes.

Dr. Ossbahr, Torsby.

Fall 45 s. „Handl.".

Fall 46. Johan L., 22 Jahre, Ullersäter, Kirchspiel Näsby.

Erkrankte am 26. 6. 1913 mit Fieber, Mattigkeit, Steifheit und Schmerzhaftigkeit des Nackens. Am folgenden Tag Schwäche der Beine und Unfähigkeit zu urinieren.

28. 6. Unbedeutende Beweglichkeit der Beine, beginnende Parese der Arme. Nackensteife hat zugenommen.

29. 6. Mißmutig, schlechter Schlaf, Urinretention, ausgesprochene Steife und Empfindlichkeit des Nackens. Das Genick ist nach rückwärts gebogen und kann nur unbedeutend nach vorne gebeugt werden. Kann sich nicht im Bett umdrehen. Bewegt die Arme etwas im Schulter-, schlecht im Ellenbogengelenk. Kann die Finger nicht strecken. Beine vollkommen gelähmt. Muskulatur schlaff. Der Tastsinn ist vielleicht an den Beinen etwas herabgesetzt. An den Beinen, besonders in den unteren Partien, fast vollständige Analgesie. Patellarreflexe ziemlich lebhaft. Fußsohlenreflexe herabgesetzt.

30. 6. Vollständige Lähmung der Arme und Beine, Nackensteife besteht noch immer. Die Atmung ist abdominell, der Thorax macht keine Atembewegung mit.

1. 7. Bewußtsein getrübt. Schluckt mit Schwierigkeit. Der Zustand hat sich verschlechtert. Exitus am selben Tage. Dr. Moßberg, Örebro.

Interessant ist auch der folgende im Jahre 1914 beobachtete Fall 47. Hier traten außer einer vorübergehenden Gefühllosigkeit auch noch Aphasie und starke meningitische Symptome neben Krämpfen während einiger Tage auf.

Fall 47. Astrid L., 8 Jahre, Malmö.

Lag mit einer Pneumonie vom 14. 6.—21. 6. 1914 zu Bett. 21. 6.—23. 6. fieberfrei. Erkrankte in der Nacht auf den 24. 6. mit Fieber, wildem Schreien und Zuckungen. Seitdem Fieber, teilweise bewußtlos. Hatte vom 24. 6.—25. 6. Zuckungen und Konvulsionen im Gesicht und ganzen Körper.

26. 6. Temperatur 38,9°. Teilnahmslos und abgespannt, aber bei vollem Bewußtsein. Deutlich aphatisch. Spricht nämlich nicht, bewegt aber die Zunge gut und kann gut schlucken. Sie hört gut und versteht, was man sagt. Als sie mich den Eltern sagen hörte, sie müsse ins Spital, sagte sie nichts, zeigte aber durch Schreien ihren Widerwillen an. Die Mimik ist gut, rechts etwas schlechter. Die Augenbewegungen sind nach oben, unten und links frei, nach rechts kann sie meist nicht schauen, manchmal gelingt es ihr aber doch. Der rechte Arm ist ganz schlaff und unbeweglich. Wenn man sie auffordert, einem die rechte Hand zu geben, so hebt sie mit der linken die gelähmte rechte Hand auf. Das rechte Bein ist kraftlos, kann aber in allen Richtungen bewegt werden. Auch das linke Bein ist etwas schwach. Patellarreflex rechts erloschen, links schwach. Sie kann sich auch auf die Beine stützen und mit einiger Hilfe gehen. Nadelstiche verursachen am rechten Arm gar keine Schmerzen. Auch im rechten Bein und in der rechten Gesichtshälfte herabgesetzte Schmerzempfindung. Dagegen lebhaftes Schmerzgefühl bei Stichen an anderen Stellen des Körpers.

Keine Steifheit des Nackens oder Rückens. Kein deutlicher Kernig. Wurde in das Epidemiespital von Malmö überführt.

(Malmö, Epidemiespital) 27. 6. War vormittags manchmal bei Bewußtsein. Leichte Anfälle von Zuckungen im Gesicht. (Später:) Benommen. Kürzlich ein Anfall von Zuckungen im rechten Arm und im Gesicht. Nackensteife. Pupillen mittelweit, gleich groß. Gesichtshälften gleich. Der rechte Arm ist vollständig schlaff. Keine Reflexe in den Armen. Patellarreflex links normal, rechts fehlend. Fußsohlenreflex rechts schwächer als links. Bauchdeckenreflex links lebhaft, fehlt rechts. Lumbalpunktion: 10 ccm klare Flüssigkeit ohne Sediment.

28. 6. In der Nacht einige leichte Zuckungen. Bei Tag ganz klar. Deutlicher Patellarreflex rechts.

29. 6. Ist bei vollem Bewußtsein. Kein Anfall.

7. 7. Nirgends eine restierende Lähmung. Wernstedt.

Daß Fälle, wie die obigen, auf einer Myelitis mit anderer Genese als der Poliomyelitis beruhen sollten, erscheint sehr unwahrscheinlich. Einesteils sind die Fälle in Gegenden aufgetreten, in denen zu jenem Zeitpunkt die Poliomyelitis epidemisch war, andererseits sind sie in ihrem klinischen Verlauf in keiner Weise von typischen Kinderlähmungsfällen abgewichen.

Netter und Sachs konnten bei einigen derartigen Fällen bei ihren Patienten im Serum Schutzkörper nachweisen. In gewisser Hinsicht könnte man dies

als Stütze für die Diagnose anführen. In Anbetracht der entzündlichen Veränderungen, die man bei der epidemischen Poliomyelitis im Hinterhorn, in den Spinalganglien und in den weißen Strängen des Rückenmarkes gefunden hat, ist es nicht überraschend, da und dort Sensibilitätsdefekte zu finden. Das Gegenteil wäre schwerer zu erklären.

Übrige Sinnesorgane. Störungen der Sensibilität finden sich nicht nur in der Haut. Im Epidemie-Spital in Stockholm hatte ich Gelegenheit, ein 4jähriges Kind zu beobachten (s. Fall 48, „Handl.") mit einer fast vollständigen Ophthalmoplegia externa bilateralis — einem, nebenbei gesagt, überhaupt selten beobachteten Symptomenkomplex — und einem nach allem zu schließen fast vollständigen Verlust des Sehvermögens während einiger Tage[1]). Während der Epidemie von 1911 hatte ich in Stockholm Gelegenheit, auch eine erwachsene Frau mit Sehstörungen zu beobachten. Auch in diesem Falle konnte man mit großer Wahrscheinlichkeit eine Poliomyelitis-Infektion annehmen. Die in Frage stehende Patientin (s. Fall 49, „Handl.") wurde mit den gewöhnlichen Initialsymptomen (Fieber, Nackensteifigkeit usw.) ins Spital gebracht. Keine Lähmung war nachzuweisen, doch schien das Wenden der Bulbi nach links mit Schwierigkeiten verbunden zu sein. Außer diesen Symptomen konnte man während einiger Tage eine linksseitige Hemianopsie beobachten. Eine nur einseitige Erblindung scheint im Falle 50 (s. „Handl.") vorgelegen zu haben.

Vereinzelte Fälle, bei denen es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um Erblindung als Folge von Poliomyelitis handelt, sind schon beobachtet worden (Batten, Canestrini, Guillain und Netter, Koplik, Tedeschi, Wickman).

Herabsetzung des Gehörs und Geschmackes sind sehr selten beobachtet worden. Sie können aber immerhin (wie dies Fall 51—52 zeigen, s. „Handl."), vorkommen.

Soviel ich weiß, sind Fälle mit Verschlechterung des Gehörs nur von Koplik und Stiefler beobachtet worden.

Canestrini beobachtete in zwei Fällen eine Veränderung des Geschmacksinnes. Auch Potpeschnig und Spieler beschreiben solche Fälle.

Verlust des Geruchssinnes ist während der Epidemie in Schweden kein einziges Mal beobachtet worden. Meines Wissens nach findet man auch in der Literatur keine dahingehenden Beobachtungen.

VIII. Störungen des motorischen Nervenapparates.

A. Reizsymptome.

Nicht selten findet man zu Beginn der Krankheit, manchmal aber auch nach Abschluß des akuten Stadiums motorische Reizerscheinungen. Diese können der Art und Intensität nach verschieden sein.

---

[1]) Das Sehvermögen kann auch, wie später angeführt werden soll, durch Akkommodationslähmung eingeschränkt werden. In diesem Fall wurden keine genauen Untersuchungen über die Ursache der Herabsetzung des Sehvermögens angestellt. doch scheint mir die Schädigung zu hochgradig gewesen zu sein, um sie restlos durch Akkommodationslähmung erklären zu können.

1. Tremor.

Manchmal beobachtet man eine schüttelnde Bewegung oder Tremor, entweder im ganzen Körper oder in einem bestimmten Muskelgebiet. Seinem Charakter nach ist der Tremor in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Manchmal ist er sehr kleinschlägig, ein anderes Mal sind die Oszillationen größer. Sie steigern sich manchmal wie in Fall 59 zu krampfhaften Schüttelbewegungen.

Der Tremor tritt selten in der Ruhe, meist erst bei Bewegungen (manchmal wie im Fall 101, S. 7€8, als Intentionstremor) oder bei Lagen auf, die eine aktive Muskelarbeit beanspruchen. So tritt ein ausgesprochener Tremor z. B. erst dann in den Beinen auf, wenn sich der Patient auf den Boden stellt. In anderen Fällen (s. Fall 57, „Handl.") beginnen Arme und Hände erst zu zittern, wenn der Patient sie ausstreckt, oder es tritt ein Tremor im Kinn und in den Lippen erst auf, wenn der Patient den Mund öffnet (s. Fall 53, „Handl.") oder in der Zunge, wenn sie herausgestreckt wird.

Nystagmus kann man ziemlich oft beobachten. Manchmal tritt er erst auf, wenn der Blick stark lateral gerichtet wird (s. Fall 60, S. 750).

Gewisse Verfasser (Bidenkap, Colliver) betonen das häufige Auftreten von Tremor bei der epidemischen Kinderlähmung und sind geneigt, diesem manchmal frühzeitig auftretenden Symptom große diagnostische Bedeutung beizumessen.

Folgende Fälle mögen als Beispiel für das genannte Phänomen und sein Auftreten angeführt sein.

Fall 53—54 s. „Handl.".

Fall 55. Emil J., 3 Jahre. Brännkyrka.

War zur Pflege in einem Kinderheim und erkrankte dort am 18. 9. 1911. Gleichzeitig erkrankte ein 2jähriger Kamerad. Bei diesem trat am dritten Tag eine rechtsseitige Facialisparese und späterhin eine Lähmung der Hals-, Schlund- und Beinmuskulatur auf.

19. 9. Allgemeinbefinden gut. Keine Paresen. Sehr lebhafte Reflexe. Wenn man den Patienten auf den Boden stellt, so steht und geht er breitspurig und zitternd. Auch in den Armen Tremor.

20. 9. Keine Nackensteife. Tremor in den Armen und vor allem in den Beinen. Diese sind spastisch mit lebhaftem Patellar- und Achillessehnenreflexe.

23. 9. Besserung. Geht breitbeinig, aber ohne zu zittern. Kein Tremor der Hände.

28. 9. Gang noch immer unsicher. Patellarreflexe weniger lebhaft.

5. 10. Hinkt etwas mit dem linken Bein. Patellarreflexe normal.

5. 11. Frisch und gesund. Geht stampfend mit den Fußspitzen nach auswärts. Stockholm, Epidemiespital.

Fall 56. Rut S., 5 Jahre. Skälbo, Kirchspiel Järvsö.

Erkrankte am 25. 8. 1913 mit Kopfschmerzen, Erbrechen und Schmerzen im Körper. Steife im Rücken, nicht aber im Nacken.

27. 8. Der rechte Fuß ist lahm, sie kann das rechte Knie nur mit Mühe an den Leib anziehen. Mit Hilfe der Hände richtet sie sich aus der liegenden in eine sitzende Stellung auf. Starke Schmerzen im rechten Bein. Plantar- und Patellarreflexe rechts erloschen. Links normal. An den Armen zeigt sich ein eigentümlicher permanenter Tremor.

30. 8. Verschlechterung. Sie kann sich nun nicht mehr im Bett aufsetzen und das Knie nicht mehr aktiv gegen das Abdomen anziehen. Bei leichtem Druck Schmerzen im rechten Ober- und Unterschenkel. Der Tremor in den Armen hat vielleicht etwas abgenommen.

10. 9. Besserung. Der Tremor der Arme ist verschwunden.

Fall 57 s. „Handl.".

Fall 58. Karin A., 6 Jahre. Kristinehamn.

Erkrankte am 26. 11. 1913 mit Fieber, Schmerzen im rechten Arm, Schnupfen und Nackensteife. Es traten keine Lähmungen, aber ein starker und anhaltender Tremor des rechten Armes auf.

Am 23. 11. erkrankte eine 9jährige Schwester, am 25. 11. ein 2jähriger Bruder der Patientin an Poliomyelitis mit Lähmungen. Dr. Brydolf, Kristinehamn.

Fall 59. Nils A., 8 Jahre. Lunda, Kirchspiel Vingåker.

Erkrankte am 5. 12. 1913 mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber und Schmerzen im Rücken und in den Extremitäten. Zwischen dem 7. 12.—10. 12. traten Lähmungen in Armen und Beinen ein. Bei seiner Aufnahme ins Spital am 19. 12. konnte er weder gehen noch stehen. Er konnte einen Gegenstand in der Hand halten, dabei geriet aber sein Unterarm und schließlich das ganze Glied in eine eigentümliche, zitternde Bewegung und endlich in starke Schwingungen, bis ihm der Gegenstand aus der Hand fiel. Der Patient genas vollständig. Dr. Byström, Vingåker.

Der Fall 55 ist ein Beispiel für einen Abortivfall mit Tremor und gesteigerten Reflexen als besonders hervortretende bemerkenswerte Symptome. Die Diagnose dürfte durch den gleichzeitig aufgetretenen Paresefall gesichert sein. Auch im Fall 58, bei dem aus denselben Gründen die Diagnose Abortivfall sicher zu sein scheint, bildet der Tremor eines der auffallendsten Symptome.

2. Zuckungen. Konvulsionen.

Nicht selten findet man in dem einen oder anderen Muskelgebiet fibrilläre Zuckungen. Als Beispiel diene folgender Fall:

Fall 60. Ivar N., 18 Jahre. Stockholm.

Erkrankte am 12. 9. 1911 mit Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Nausea. Am folgenden Tag Zuckungen in der rechten Gesichtshälfte.

14. 9. Kann das rechte Auge nicht schließen.

15. 9. Schwierigkeit, die Lippe rechts zu heben.

16. 9. Keine Paresen in den Extremitäten. Normale Sehnenreflexe. Fibrilläre Zuckungen im Gesicht, in Armen und Beinen. Palpation der Nackenmuskeln links in der Nähe der Scapula tut ihm weh. Dort treten auch spontane, gegen den Scheitel ausstrahlende Schmerzen auf. Deutliche rechtsseitige Facialisparese. Deutlicher Nystagmus bei der Blickrichtung nach rechts, nicht aber nach links. Er gibt an, daß er $1^1/_2$ Tage vor dem Auftreten der Lähmungen zwischen Haut und Unterhautgewebe ein Kitzeln gefühlt habe. Jetzt fühlt er ein Kribbeln in den Armen, der Brust, im linken Mundwinkel und im rechten Teil der Nase.

19. 9. Keine subjektiven Krankheitssymptome außer Kribbeln im Rücken, in den linken Brustmuskeln und in den Nasenflügeln. Die mittleren Brustwirbel, die rechtsseitigen Schultermuskeln und die rechte Brustkorbskante sind druckempfindlich. Cornealreflex links normal, rechts erloschen. Schwacher kleinschlägiger Nystagmus am rechten Auge beim Blick nach rechts, am linken Auge beim Blick nach links. Facialisparese etwas weniger stark.

Stockholm, Epidemiespital.

Auch andere kräftigere, manchmal blitzschnelle Zuckungen können in verschiedenen Teilen des Körpers auftreten. Sie treten wie im Fall 61 manchmal im Schlaf, oft aber auch im wachen Zustand auf, während der Patient bei vollem Bewußtsein ist, werden vom Patienten gefühlt und fallen ihm lästig. In Fall 86 (S. 758) und in Fall 97 (S. 763) traten Zuckungen besonders dann auf, wenn der Patient versuchte, sich zu bewegen; im Fall 63 wurden Krämpfe durch Ansprechen und Berührung ausgelöst.

Überhaupt treten motorische Reizerscheinungen besonders gerne auf bzw. werden intensiver, wenn die Sinnesorgane gereizt werden, wenn sich der Patient aufregt, sich aktiv bewegt oder von irgendeinem Irritament getroffen wird. Bei völliger psychischer und motorischer Ruhe sieht man sie viel seltener. So trat z. B. im Fall 18 S. (737) bei Berührung des Beines ein leichter Tremor in demselben auf. Im Fall 21 (S. 740) wurden schon durch schwache Hautreize der Bauchdecken Zuckungen der Arme ausgelöst. Manchmal beobachtet man, wie schon erwähnt, Nystagmus nur, wenn der Blick extrem seitwärts gerichtet wird, und Tremor besonders bei vorhandener Muskeltätigkeit. Im Fall 88 traten im Gebiet des Facialis fibrilläre Zuckungen auf, sobald der Patient ihn kräftig innervierte. Auch die Reflexe können (s. Fall 89, S. 761) unter ähnlichen Umständen gesteigert werden.

Fall 61. Folke E., 4 Jahre 11 Monate. Stockholm.

Erkrankte am 12. 5. 1911 mit Fieber (40°). Vereinzelte Zuckungen im Körper. Nach zwei Tagen war er wieder gesund, hatte aber in der Nacht fortwährende Zuckungen in Armen und Beinen.

Erkrankte am 18. 5. aufs neue mit Fieber (38°) und Erbrechen. Nach ein paar Tagen gesund. Hatte immer noch im Schlaf Zuckungen in Armen und Beinen. Am 24. 5. merkte die Mutter, daß der rechte Arm schlaffer als der linke sei. Seither hatte er im Schlaf keine Zuckungen mehr.

27. 5. Normal entwickeltes Kind mit normaler Beweglichkeit des ganzen Körpers mit Ausnahme des rechten Armes. Die Bewegungen dieses Armes sind in allen Gelenken kraftlos. Patellarreflexe von physiologischer Intensität, rechts etwas lebhafter. Keine Schmerzen oder Empfindlichkeit der Weichteile. Cremasterreflexe lebhaft. Auch am rechten Arm sind die Sehnenreflexe lebhaft.

17. 6. Heute entlassen. Die Kraft des rechten Armes hat zugenommen. Starke Patellar-, Triceps- und Radialreflexe. Wernstedt.

Fall 62. Arvid R., 3 Jahre. Skyttla, Kirchspiel Höreda.

Erkrankte am 20. 8. 1911 mit Fieber und Erbrechen. Am 22. 8. Parese des linken Armes. Zuckungen im Körper wie von elektrischen Schlägen, wobei er erschreckt aus seinem schlafähnlichen Zustand auffährt. Nackensteife und Schmerzen im Gebiet der Hals- und Brustwirbelsäule. Dr. Gustafsson, Eksjö.

Nicht selten breiten sich die Zuckungen aus oder gehen im allgemeinen oder manchmal wie in Fall 65—66 in halbseitige Konvulsionen über.

Fall 63. Margit B., 4 Jahre. Stockholm.

Erkrankte am 20. 9. 1911 mit Kopfschmerzen, Fieber und Erbrechen. Ihr Bruder hatte vor 14 Tagen eine Nacht lang Fieber und krampfartige Streckbewegungen in der linken Hand. (Später trat bei ihm eine rechtsseitige Abducenslähmung auf.)

21. 9. Spricht schwer. Stößt die Worte zwischen den zusammengepreßten Lippen hervor. Später am selben Tag zeigte sich anfallsweise auftretendes Zittern der Hände. In der Nacht Krampfanfälle in Armen und Beinen und Trismus. Spricht man die Patientin an oder berührt sie, so scheint dies die Anfälle auszulösen.

22. 9. Patientin liegt in Opistotonusstellung. Wirft sich im Bett herum. Nackensteife. Der Versuch, den Kopf nach vorne zu beugen, löst Schmerzen aus. Sie antwortet nicht, wenn man sie anspricht, richtet aber den klaren Blick auf den Sprechenden. Anhaltende allgemeine Krampfanfälle. Patellarreflexe etwas lebhaft. Babinski positiv.

23. 9. Spricht nicht, versteht aber, was man sagt. Heute keine Krampfanfälle. Schwäche im Gebiet beider linken Facialisäste.

24. 9. Auf Fragen antwortet sie heute dann und wann mit einem Wort.

15. 10. Sie spricht nun wieder, geht und steht. Wenn sie weint, so sieht man eine deutliche linksseitige Facialisparese. Stockholm, Epidemiespital.

Fall 64. Svea L., 4 Jahre, Nyborg, Kirchspiel Nederkalix.

Erkrankte am 3. 8. 1912 mit Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, heftigen Schmerzen im Rücken, weniger heftigen in Armen und Beinen. War einmal 3 Stunden bewußtlos. Zuckungen in den Beinen, besonders im rechten. Nach ein paar Tagen Besserung, sie war wieder auf und spielte. Am 10. 8. traten plötzlich Zuckungen im „Körper" auf. Die Beine wurden zusammengezogen, am meisten das rechte. Dies hielt drei Tage lang an, nachher war sie im Rücken und an den Beinen gelähmt. Sie konnte 2—3 Monate lang weder sitzen noch stehen.

1. 1. 1913. Das rechte Bein, besonders der Unterschenkel, ist atrophisch. Auf dieses Bein kann sie sich nicht stützen, sondern kriecht auf Knien und Händen. Der Fuß in Equinusstellung. Der Patellarreflex ist rechts erloschen. Dr. Åman, Nederkalix.

Fall 65. Manne D., 7 Monate. Höljeby, Kirchspiel Munktorp.

Erkrankte am 14. 8. 1911 mit Fieber und Zuckungen in der rechten Körperhälfte. Später traten Paresen in den Halsmuskeln, am rechten Arm und rechten Bein auf. Dr. Eriksson, Köping.

Fall 66. Anna N., 2 Jahre. Marstrand.

Erkrankte am 12. 1. 1913 mit Fieber, Somnolenz, allgemeinem Unwohlsein, Erbrechen und Zuckungen in den Extremitäten der linken Seite, im Gesicht und Mund.

15. 1. Lähmung des linken Armes und Beines.

Diese ausgebreiteten Krämpfe verlaufen meist mit einem mehr oder weniger ausgesprochenen Verlust des Bewußtseins. In solchen Fällen, besonders wenn sie mit Nackensteife oder mehr oder weniger ausgeprägtem Opistotonus auftreten, ähnelt das Krankheitsbild sehr dem einer Meningitis. Diese Meningitis ist, wie besonders Petrén hervorhebt, von fast ausschließlich spinalem Charakter. Doch auch cerebrale Formen sind keineswegs außergewöhnlich.

Meist gehen die Konvulsionen rasch vorüber. Doch kommen auch Fälle vor (z. B. Fall 46, S. 746 und die eben angeführten Fälle 63—64), bei denen die Konvulsionen mit kurzen Unterbrechungen wiederkehren und auch mehrere Tage hindurch anhalten können.

Außer den obengenannten hauptsächlich klonischen Krämpfen können auch, wie die folgenden Krankengeschichten beweisen, in isolierten Muskelgebieten tonische Krämpfe auftreten, manchmal als schmerzhafte Wadenkrämpfe.

Fall 67 s. „Handl.".

Fall 68. Gustaf A., 20 Jahre. Tveten, Kirchspiel Holmdal.

Erkrankte am 10. 9. 1913 mit Kopfschmerzen und Schmerzen beim Schlucken. Starke und anhaltende Schmerzen in beiden Beinen und lästige Wadenkrämpfe. Die Schmerzen und Krämpfe erloschen erst am 11. 9., da beide Beine gelähmt wurden. Später traten sie aber wieder auf. Die Lähmung streckte sich weiter über den Rumpf, die Blase und dem linken Schultergürtel aus. Dr. Bodinsson, Årjeng.

Fall 69. J. A. D., 7 Jahre. Norra Salbo, Kirchspiel Västerfernebo.

Fühlte sich am 27. 11. 1911 steif im Nacken. Sie war jedoch auch am nächsten Tag auf und nicht eigentlich krank. Am 1. und 2. 12. äußerte sie „es reiße sie im Kiefer und ziehe sie im Hals". Am 3. 12. 6 Uhr nachmittags fiel sie unter Krämpfen zusammen, während sie bei ihrer Arbeit stand. Die Mutter, die das Mädchen in ihre Arme nahm, bemerkte, daß der Mund nach rechts verzogen sei. Das Mädchen gab Schmerzen im Nacken an. Außerdem hatte sie Maulsperre (Trismus) und war am linken Arm und Bein lahm. Heftiges Erbrechen.

4. 12. Aufnahme in das Epidemiespital von Sala. Unbesinnlich und unruhig. Wirft sich herum, bewegt aber den linken Arm und das linke Bein nicht.

6. 12. Immer noch nicht bei Besinnung. Schluckbeschwerden.

7. 12. Bewegt den linken Arm und das linke Bein etwas.

14. 12. Linker Arm und linkes Bein besser. Sie kann sie heben. Sie kann das rechte Bein heben, aber nicht länger aufgehoben halten. Geht, aber schwankend.

27. 12. Geht gut. Schwäche beider Beine. Der linke Arm beweglich, aber schwach.

Dr. Friberg, Sala.

Fall 70—71 s. „Handl.".

Fall 72. Nils N., 6 Jahre. Göteborg.

Erkrankte am 12. 10. 1912 mit Fieber und Empfindlichkeit des Nackens.

7. 10. Schmerzen in den Beinen.

18. 10. Allgemeinbefinden etwas beeinträchtigt. Schmerzen im Rücken. Atmung angestrengt (Nasenflügel- und Diaphragmaatmung). Nackensteife verschwunden. Kann nicht aufrecht sitzen und nicht ohne Stütze stehen. Beine: Muskulatur spastisch kontrahiert. Keine Paresen nachweisbar. Keine Patellarreflexe. Cremasterreflexe positiv. Bauchdeckenreflexe gesteigert. An den Armen kein pathologischer Befund. Kranialnerven frei. Seit dem 16. 10. kein spontanes Urinieren. Darmtätigkeit träge.

21. 10. Parese des linken Beines (Quadriceps).

12. 11. Keine Paresen nachweisbar. Göteborg, Epidemiespital.

3. Chorea.

Auf noch eine Art von Zuckungen möchte ich, obwohl sie äußerst selten vorkommen, die Aufmerksamkeit lenken, und dies sind die choreatischen Zuckungen.

Meines Wissens nach ist das Vorkommen solcher Zuckungen während des akuten Stadiums nur von Medin, Netter und Ribadeau-Dumas beschrieben worden. Medin teilt mit, daß man bei einem seiner Fälle während eines Tages choreatische Zuckungen in einem Arme beobachtet hatte. Netter und Ribadeau-Dumas beschreiben eine Anzahl Fälle, bei denen choreatische Zuckungen im Gesicht und Diaphragma auftraten. Doch waren bei diesem Patienten die Lähmungen die auffallendsten Symptome.

In einem Teil der weiter unten mitgeteilten Fälle traten aber die choreatischen Zuckungen weit mehr in den Vordergrund des klinischen Bildes, als es in den obengenannten Fällen der Fall gewesen zu sein scheint. Besonders im Fall 73, den ich selbst zu beobachten Gelegenheit hatte, traten die choreatischen Bewegungen in den Vordergrund und beherrschten zeitweise das ganze Krankheitsbild. Bei diesem Patienten traten keine Lähmungen auf. Daß es sich dennoch nicht um eine einfache Chorea gehandelt hat, geht aus dem Krankheitsverlauf und daraus hervor, daß in derselben Familie gleichzeitig ein typischer Poliomyelitisfall auftrat.

Auch im Fall 77 handelt es sich, wie in dem eben besprochenen, um einen Abortivfall, bei dem choreatische Zuckungen das Hauptsymptom bildeten. Der gleichzeitig im selben Haus auftretende typische Poliomyelitisfall dürfte auch hier die Diagnose sicherstellen.

Es ist somit klar, daß es Poliomyelitisfälle (sowohl abortive als Paresefälle) gibt, die zur Aufstellung eines **choreatischen Typus** der Krankheit berechtigen. Sie treten gewiß selten auf, doch nicht spärlicher als der ebenfalls sehr seltene encephalitisähnliche Typus.

In einer ganzen Reihe von Fällen kombinieren sich, wie aus den folgenden Krankengeschichten hervorgeht, ataktische und choreatische Symptome; sie folgen einander, gehen einander voraus oder lösen sich ab.

Fall 75. Elna L., 10 Jahre. Stockholm.

Kränkelte am 21. 8. mit starkem Müdigkeitsgefühl. War am nächsten Morgen schläferiger und müder als sonst. Sie konnte nicht allein aus dem Bett aufstehen. Tagsüber erschien sie ihrer Umgebung eigentümlich („hysterisch") und konnte ohne Stütze weder gehen noch stehen. Ohne Stütze fällt sie um. Der zugezogene Arzt (Dr. Gahn) fand das Mädchen febril. „Im Körper, besonders aber in den Extremitäten, beobachtet man kleine, unfreiwillige, an Chorea erinnernde Bewegungen. Bat man das Mädchen, die Beine anzuziehen, so tat sie es mit einem Ruck, so daß die Knie seitwärts abwichen. Stellte man die Patientin auf, so konnten die Beine den Körper zwar tragen, sie konnte das Gleichgewicht aber nicht halten, obwohl sie sich breitbeinig hinstellte. Geht breitspurig. Keine Patellarreflexe."

Das Mädchen wohnte bei ihrer verheirateten Schwester. Am 13. 8. erkrankte das 1 jährige Kind ihrer Schwester an Poliomyelitis mit Lähmung des linken Armes und Beines. Eine ältere Schwester Elnas soll an Veitstanz gestorben sein.

22. 8. (Wernstedt). Erscheint nervös. Sie steht nur mit großer Anstrengung auf den Beinen und lehnt sich dabei stark nach rückwärts. Ohne Stütze würde sie umfallen. Derartig im Rücken gestützt, geht sie nach rückwärts geneigt und mit etwas rückenden ataktischen Schritten. Der Gang ist weder deutlich spastisch noch paretisch. Sie sitzt, ohne zu schwanken. Legt man die Patientin nach so einem Versuch wieder ins Bett, so zieht sie die Beine auf eine unbeherrschte Art zusammen und wirft sich im Bett hin und her wie bei schwerer Chorea. Der Knie-Hackenversuch ist wegen der auftretenden Ataxie schwer auszuführen. Die Muskelkraft der Beine ist nicht herabgesetzt. Patellarreflexe rechts lebhaft, links etwas schwächer. Achillessehnen- und Plantarreflexe lebhaft. Deutliche Ataxie des rechten Armes. Ausgesprochen choreatische Bewegungen. Fordert man sie auf, einen Gegenstand zu erfassen oder ihre Nase zu berühren, so führt sie eine Reihe hin- und herfahrender Bewegungen aus, greift an dem Gegenstand vorbei und erfaßt ihn nicht sogleich. Ihre Bewegungen zielen manchmal nicht einmal in die intendierte Richtung. So streckt sie z. B. bei dem Versuch, einen Gegenstand zu ergreifen, den man vor sie hält, den Arm plötzlich in einer unbeherrschten Bewegung senkrecht in die Luft. Die choreatischen Bewegungen treten während der Untersuchung nur bei intendierten Bewegungen auf. Sonst liegt sie ruhig im Bett. Händedruck ruhig und gleichmäßig.

23. 8. Die Bewegungen sind im allgemeinen zitterig. Deutliche Ataxie der Arme und Beine. Sie spricht langsam und skandiert. Beim Beugen des Kopfes nach vorne gibt sie Schmerzen an. Sie ist matt und schläft viel. Die Sensibilität scheint nirgends gestört. Keine Druckempfindlichkeit der Nervenstämme. Eigentümlicher, etwas stierender Blick.

24. 8. (Wernstedt). Wenn man sie beobachtet, liegt sie ganz still. Die Pflegerin findet sie aber oft mit den Beinen außerhalb des Bettes oder in einer gewaltsam veränderten Lage.

Sie weint oft still vor sich hin und erscheint überhaupt verschlossen und sonderbar. Erst nach wiederholten Aufforderungen tut sie, um was man sie bittet. Man gewinnt den Eindruck, als verstünde sie wohl, was man sagt, aber als berühre es sie nicht oder als könne sie sich nicht entschließen, den Aufforderungen nachzukommen. Choreatisch in ihren Bewegungen, aber nicht mehr so ausgesprochen wie bei ihrer Aufnahme. Sie steht jetzt allein viel besser als früher, wackelt aber noch beim Gehen. Sie sagt, sie sei schwindlig. Gang ataktisch. Keine Herabsetzung der Muskelkraft. Seit ihrer Aufnahme hat sie Urin und Faeces ins Bett gelassen.

26. 8. (Wernstedt). Heute ist sie eine ganz andere. Heiterer und lebhafter Blick. Lacht. Führt fast augenblicklich aus, um was man sie bittet.

27. 8. Ataxie und die choreatischen Bewegungen haben abgenommen. Keine Paresen. Kann sich im Bett aufsetzen. Geht ziemlich gut ohne Stütze. Keine Nackensteife. Spricht besser. Sie scheint etwas klarer zu sein. Das eigentümlich Starrende des Blickes hat auch abgenommen.

30. 8. Die Besserung scheint fortzuschreiten. Sie geht ganz gut, wenn auch mit kurzen, steifen Schritten. Kann, wenn auch mit Schwierigkeiten, auf einem Bein stehen. Urin und Faeces gehen nicht mehr ins Bett.

5. 9. Bei schnellen Bewegungen mit den Armen eine gewisse Unsicherheit. Nirgends scheinen Paresen vorzuliegen. Der Blick ist jetzt natürlich und der Allgemeinzustand gut. Kein Rombergsches Phänomen.

15. 9. Allgemeinbefinden gut. Psyche ohne pathologischen Befund. Blick natürlich. Keine Nackensteife. Keine Paresen, keine Ataxie, keine choreatischen Bewegungen. Die Reflexe, besonders der Patellarreflex, lebhaft. Romberg negativ. Gang normal. Sprache normal. Stockholm, Epidemiespital.

Fall 74. s. „Handl.".

Fall 75. Elna S., 16 Jahre. Djuphagen, Kirchspiel Börstil.

Erkrankte am 27. 10. 1911 mit Angina und Kopfschmerzen. Nach einigen Tagen trat Parese der Arme und Beine und fast des ganzen Körpers auf. Anfangs Nackensteife und choreatische, unfreiwillige Bewegungen des rechten Armes und der Zunge, sodaß die Sprache sackadiert und skandiert klang.

Dr. Warodell, Östhammar.

Fall 76. Karl S., 4 Jahre. Hernösand.

Erkrankte am 26. 7. mit Fieber, Erbrechen, Somnolenz und Zuckungen im ganzen Körper.

28. 7. Kann das rechte Auge nicht schließen. Mundwinkel schlaff und unbeweglich. Filtrum nasi weicht nach links ab. Die ausgestreckte Zunge deviiert nach rechts. Der Gang ist unsicher und ungeschickt, ataktisch und etwas spastisch. Mit den Armen führt er eine Reihe choreatischer Bewegungen aus.

29. 7.—2. 8. Apathisch, antwortet und spricht nicht. Urin und Faeces gehen spontan ab. Kann nicht schlucken. Die Symptome gingen langsam zurück.

Dr. Simkovsky, Hernösand.

Fall 77. Rut K., 30 Jahre. Brevik, Kirchspiel Eksjö.

Erkrankte am 3. 9. 1911 mit Schüttelfrost, Erbrechen und Fieber. 6. 9. Verschlechterung. Hatte starken Schwindel und krampfartige Bewegungen der mimischen Muskulatur. Hat Schwierigkeiten zu sprechen, indem sie sich immer abbricht. Sie klagt über den Schwindel und über das krampfhafte Ziehen der Gesichtsmuskeln. Wirft sich im Bett unruhig herum. Erinnert an eine Choreakranke.

Zur gleichen Zeit erkrankte ein 3jähriges Mädchen an Poliomyelitis mit Parese des linken Beines. Nach einigen Tagen erkrankte auch der Mann der Patientin unter Abortivsymptomen (Schwindel, starke Schmerzen im Kreuz und Oberschenkel und Nackensteife).

Dr. Gustafsson, Eksjö.

Fall 78. Hilda K., 10 Jahre. Runaby, Kirchspiel Eker.

Erkrankte am 30. 11. 1913 mit Kopfschmerzen, Fieber, Nausea, Schwindel und Schmerzen in der Magengrube und in Armen und Beinen.

10. 12. Unbesinnlich. Lähmung des linken Armes und Beines. Der linke Mundwinkel ist schief.

20. 12. Deviation conjugée nach rechts. Jetzt ist sie etwas wacher. Der linke Mundwinkel ist immer noch verzogen. Der linke Arm und das linke Bein gelähmt. Dorsalklonus und gesteigerter Patellarreflex an diesem Bein. Choreatische Bewegungen der Zunge und in Arm und Hand der rechten Seite.

27. 12. Die choreatischen Bewegungen der rechtsseitigen Extremitäten haben zugenommen. Die linke Seite ist gelähmt. Ihr Sprechen schwer verständlich.

20. 5. 1914. Schwäche des linken Armes und Beines. Linker Deltoideus atrophisch. Contracturen in der Hand. Schlenkert mit dem linken Bein.

Dr. Mossberg, Örebro.

Fall 79. Carin F., 17 Jahre. Idstad, Kirchspiel Bergshammar.

Erkrankte am 15. 9. 1912 mit Fieber und Nackensteife. Sie war am ganzen Körper steif, nur der rechte Arm schlaff. Dann traten choreatische Zuckungen im ganzen

Körper auf, die noch nicht verschwunden waren, als sie aus dem Spital entlassen wurde. Dr. Palmi, Nyköping.

Fall 80 s. „Handl.".

Die motorischen Reizerscheinungen pflegen wie die sensiblen besonders in jenen Körperbezirken aufzutreten, die später von Lähmungen befallen werden. Über die spastischen Zustände wird an einer anderen Stelle gesprochen werden.

Im Anschluß an die motorischen Reizerscheinungen möchte ich noch den folgenden Fall anführen, welcher zeigt, daß auch eine Steigerung der mechanischen Nervenerregbarkeit auftreten kann. Ein andererFall mit gesteigerter mechanischer Nerven- und Muskelerregbarkeit wird noch erwähnt werden (s. Fall 88 S. 700). Es läßt sich wohl auch annehmen, daß zu Beginn der Krankheit sich auch eine erhöhte galvanische Erregbarkeit vorfinden kann. Dies würde dem von Bordet und Danulescu bei ihrem Versuch an Affen Gefundenen entsprechen. Weitere Untersuchungen darüber fehlen bis heute.

Fall 81. Gustaf M., 24 Jahre. Södertörn.

Wurde am 28. 8. „vom Stechen durch die Brust" geplagt. Am nächsten Tag Schmerzen im Hinterkopf. Der linke Arm ist seit seiner Erkrankung „wie eingeschlafen". Am 2. 9. wurde der Arm vollkommen schlaff. Am 1. 9. begann das linke Bein schwach zu werden.

2. 9. Angegriffen, matt. Keine Schmerzen, keine Nackensteife, wenn der Kopf aber stark nach vorne gebeugt wird, so gibt er Schmerzen an. Der linke Arm ist vollständig schlaff. Er kann ihn gar nicht aktiv bewegen. Den rechten Arm kann er nicht nach aufwärts strecken. Tricepsreflex rechts schwach, links erloschen. Bauchdecken- und Cremasterreflexe normal.

Er kann die Zehen des linken Fußes etwas bewegen, ebenso das linke Sprunggelenk. Das Knie kann etwas gebeugt werden. Kein Patellar- und Achillessehnenreflex. Babinski positiv. Das rechte Bein kann er bewegen, aber mit verminderter Kraft. Patellarreflex etwas abgeschwächt. Achillessehnenreflex nicht auslösbar. Fußsohlenreflex normal. Kann seit gestern nicht urinieren.

7. 9. Bei einem Schlag auf dem linken Facialis gibt der Patient Schmerzen an und es treten Zuckungen am linken Mundwinkel auf. Wenn der Patient die Mundwinkel auseinanderzieht, so weicht der linke weiter nach unten und seitwärts ab. Starke Schmerzen im Rücken unter den Achseln, wenn der Kopf (passiv) nach vorne gebeugt wird.

18. 9. Keine Schmerzen bei Bewegungen des Kopfes. Schlag auf den linken Facialis löst keine Zuckungen aus. Er zieht beide Mundwinkel ungefähr gleich weit auseinander. Kann urinieren. Das linke Bein kann er jetzt bedeutend mehr bewegen als bei seiner Aufnahme. Kein Patellarreflex. Babinski immer noch positiv. Das rechte Bein scheint wieder normal stark zu sein. Lebhafter Patellarreflex. Kein Babinski.

23. 9. Kann die linke Schulter heben. Arm und Hand unbeweglich.

28. 9. Kann gehen, hinkt aber auf dem linken Bein.

Stockholm, Epidemiespital.

B. Ataktische und spastische Motilitätsstörungen.

Schon Medin beobachtete während den von ihm beschriebenen Kinderlähmungsepidemien einige Fälle mit ataktischen Störungen, eine Beobachtung, die von vielen Seiten erneuert und bestätigt wurde.

Die Ataxie bei der epidemischen Kinderlähmung wird meist für eine cerebellare gehalten. Sie kann aber auch spinalen als auch sicher cerebralen Ursprungs sein.

Das größte Interesse verdient die Ataxie, die sich im Gang der Patienten zeigt. Der Hauptsache nach habe ich drei Typen beobachten können:

1. Ein mächtiges Hin- und Herschwanken wie bei einem Betrunkenen.

2. Ein weniger ausgesprochenes Wackeln mit unregelmäßigen, oft stampfenden Schritten; die Beine werden dabei oft gekreuzt oder stark seitwärts aufgesetzt oder unmotiviert hoch gehoben.

3. Einen breitspurigen, etwas wackelnden Gang mit kleinen, äußerst vorsichtigen und langsamen Schritten.

Der erste Typus ist ausgesprochen cerebellaren Ursprungs. Dabei ist das Gehen besonders erschwert. In ausgeprägten Fällen glaubt man, der Kranke werde jeden Augenblick umfallen oder gegen die Wand taumeln. Das Schwindelgefühl, das diese Ataxieform begleitet, ist manchmal so stark, daß der Kranke nicht einmal sitzen kann, ohne hin- und herzuwackeln (s. z. B. Fall 83 und 86). Der Kranke, Fall 83, konnte nicht einmal auf Knien kriechen, ohne umzufallen.

Fall 82. Hugo S., 4 Jahre 8 Monate. Stockholm.

Begann am 19. 6. 1911 über Müdigkeit der Beine, dann auch der Arme zu klagen. Am 21. 6. wurde eine Angina konstatiert. Seit diesem Tag bettlägerig. In den letzten Tagen klagte er über Schmerzen, besonders in den Armen und im rechten Knie. Am 22. 6. konnte er nicht mehr auf den Beinen stehen. Er hat in den letzten Tagen am Körper, besonders aber an den Beinen gezittert.

26. 6. Er kann mit gestreckten Beinen schlecht sitzen. Wenn man ihn in diese Stellung bringen will, so wehrt er sich dagegen wie gegen Schmerzen. Keine Schmerzen bei der Palpation der Weichteile. Er kann allein gehen, gebraucht das rechte Bein aber wie eine Stelze. Er zieht den Fuß nicht nach. Der Gang ist außerdem etwas unsicher und ataktisch. Patellarreflex links gesteigert, rechts erloschen. Andeutung eines Fußklonus links. Plantarreflex an beiden Beinen lebhaft. Bauchdecken- und Cremasterreflex lebhaft. Triceps- und Armreflex rechts normal, links weniger deutlich. Wenn man ihn aufsetzt, so durchläuft ein Schütteln seinen Körper. Er kann die Arme nur schwer heben, den linken nicht ohne Hilfe. Die Bewegungen in Ellenbogen, Hand- und Fingergelenken normal. Händedruck links stärker.

3. 7. Gang ist unsicher, er wackelt hin und her wie ein Betrunkener. Gesteigerter Patellarreflex und Fußklonus links, rechts erloschen.

5. 7. Der Gang ist noch immer unsicher. Er bewegt das linke Bein etwas steif und schleppend. Nur mit dem rechten Bein schreitet er ordentlich aus. Manchmal schwankt er nach seitwärts oder rückwärts wie ein Betrunkener. Gesteigerter Patellarreflex und Andeutung eines Fußklonus links. Patellarreflex rechts abgeschwächt. Bauchdecken-, Cremaster- und Tricepsreflexe normal.

6. 7. Er geht etwas besser. Er kann die Arme senkrecht nach oben heben.

13. 7. Er geht jetzt ganz unbehindert. Läuft sogar. Bauchdecken- und Cremasterreflexe lebhaft. Plantar- und Patellarreflex links lebhaft gesteigert. Patellarreflex rechts nur angedeutet. An diesem Bein ein noch lebhafterer Plantarreflex als links. Achillessehnenreflex an beiden Beinen lebhaft. Die Bewegungen beider Beine sind gleich kräftig.

22. 7. Heute entlassen. Kaum merkbarer Unterschied in der Kraft der Bewegungen der Extremitäten beider Seiten. Patellarreflex links immer noch gesteigert, rechts träge. Achillessehnen- und Plantarreflexe normal. Keine Armreflexe. Bauchdeckenreflex normal. Wernstedt.

Fall 83. Elon K., 12 Jahre. Gonarp, Kirchspiel Näsum.

Erkrankte am 16. 9. 1911 mit Schüttelfrost. Am 17. 9. Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen. Am 21. 9. hörte das Erbrechen auf und der Patient war vom 22. 9.—25. 9. wieder

außer Bett. Am 26. 9. neuerliche Verschlechterung. Wieder Erbrechen, bettlägerig. Er hatte Kopfschmerzen, sobald er sich aufsetzte. Sobald er sich erhob, Schwindel. Das Schwindelgefühl wurde immer stärker, sodaß der Patient augenblicklich umfiel, sobald er sich im Bett aufsetzte, besonders aber wenn er versuchte zu gehen. Er konnte nicht einmal auf den Knien kriechen, ohne umzufallen (besonders nach links). Er taumelte wie ein Betrunkener. Keine Nackensteife. Die Reflexe sind erhalten. Keine Hyperästhesie.

Am 24. 9. trat eine Lähmung der Augenmuskeln ein. Später trat auch eine Parese des linken Facialis, der Schlund- und Kehlkopfmuskulatur ein. Die Paresen gingen langsam zurück. Bis auf die Augenmuskellähmung waren alle Paresen verschwunden, als er am 10. 11. entlassen wurde. Aber auch diese Lähmung ging schließlich vollständig zurück.
Dr. Nylander, Jämshögsby.

Fall 84. Sten Erik B., $2^1/_2$ Jahre. Tobo, Kirchspiel Tegelsmora.

Erkrankte am 23. 8. 1912 mit Fieber (40°). Er lag mit nach rückwärts gebogenem Rücken im Bett. Als der Patient am 26. 8. aufzustehen versuchte, konnte er kaum stehen. War ataktisch.

29. 8. Bei der heutigen Aufnahme des Patienten in das Spital konnte er gehen und stehen, doch war der Gang ataktisch, taumelnd. Er fällt nicht. Er kann im Bett unbehindert sitzen. Während der ersten Tage im Krankenhaus eine geringe Nackensteife. Kernig negativ. Während der ersten Tage im Spital waren die Patellarreflexe verschwunden, doch kehrten sie mit dem Verschwinden der Ataxie wieder. Keine Hyperästhesie. Bei der Aufnahme fieberfrei.

20. 9. Keine Ataxie oder andere durch die Krankheit gesetzte Schäden wahrnehmbar.

(Am 26. 8. erkrankte ein 11 jähriges Mädchen derselben Familie an typischer Poliomyelitis mit Lähmung des linken Beines. Auch sie hatte bei der Aufnahme ins Spital ataktischen Gang.)
Uppsala, Epidemiespital.

Bei dem Fall 84 traten somit keine Lähmungen auf. Das gleichzeitige Auftreten eines typischen Poliomyelitisfalles in derselben Familie dürfte jedoch die Diagnose sicherstellen. Dieser Fall ist somit ein Beispiel für eine abortive Poliomyelitis-Erkrankung von ataktischem Typus.

Fall 85. Greta K., 6 Jahre. Stora Eneby, Kirchspiel Toresund.

Erkrankte plötzlich am 2. 10. 1911 mit Erbrechen, Kopfschmerzen und Zittern am ganzen Körper.

3. 10. Gang spastisch-ataktisch (ungefähr wie bei einer sclérose en plaques). Patellarreflexe gesteigert. Sie klagt über Schmerzen im Rücken und in den Beinen.

Nach ein paar Tagen verschwanden die Patellarreflexe, gleichzeitig trat eine Parese der Strecker der Unterschenkel und Füße ein. Diese Parese hielt ungefähr 3—4 Tage an. Die Patellarreflexe stellten sich erst anfangs November wieder ein. Nun trat bei der Patientin ein rein ataktischer Gang auf, sie taumelte herum und konnte mit geschlossenen Augen gar nicht stehen. Am 5. 11. war der Gang noch keineswegs untadelig, die Muskelkraft der Beine aber gut.
Dr. Silfversparre, Mariefred.

Fall 86. Anders B., 3 Jahre, 3 Monate. Stockholm.

Erkrankte am 21. 7. mit Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Am nächsten Tag heiß. Schwitzt viel. Einige Male zitterte und zuckte er am ganzen Körper. Am 23. 7. wiederholtes Erbrechen. Während der letzten Tage sehr schläfrig und benommen.

26. 7. Steif im Nacken und Rücken. Auch im übrigen Körper etwas steif. Besonders die Arme hält er steif und im Ellenbogen gebeugt. Zuckungen in Armen und Händen. Diese treten besonders dann auf, wenn er sich im Bett umdreht. Er wackelt, wenn er ohne Stütze sitzt. Man muß ihn halten, wenn er auf dem Nachttopf sitzt, sonst fällt er um. Dies beruht ganz deutlich nicht auf einer Herabsetzung der Muskelkraft, sondern auf einem Schwindelgefühl. Er sieht abwesend aus. Er ist benommen und schläft meist. Transpiriert sehr stark. Spricht nicht (aphatisch?). Tut nicht, wozu man ihn auffordert (taub?). Nei Nadelstichen in die Beine schreit er und strampelt sehr kräftig. Patellar- und Achillessehnenreflexe an beiden Beinen lebhaft. Plantarreflexe äußerst gesteigert.

Wenn man ihn aufstellt, so kann er nicht allein stehen, dabei lehnt er sich nach rückwärts und geht auch in dieser Richtung einige Schritte, wenn man ihn nicht vorwärtszieht. Man gewinnt den Eindruck, als könne er die Sprunggelenke nicht genug biegen und verstehe es nicht, dies durch ein Gehen auf den Fußspitzen zu korrigieren. Wenn man ihn nach vorne stößt, so tritt er manchmal auf die Zehenspitzen auf. Meist aber lehnt er sich stark nach rückwärts gegen die Stütze und geht so untergestützt mit versteiften Sprunggelenken, gleichsam auf den Fersen. Er setzt dabei die Beine schnell voreinander, aber manchmal gekreuzt auf. Keine Mimikveränderung.

27. 7. Hat heute gesprochen, viel geschlafen und geschwitzt. Patellarreflex rechts lebhaft, links träge. Achillessehnen- und Bauchdeckenreflex lebhaft. Plantarreflex rechts und links stark gesteigert. Tricepsreflex auf beiden Seiten deutlich, rechts stärker. Radialisreflex rechts stark, links undeutlich. Ulnarreflex auf keiner Seite deutlich. Keine Zuckungen. Er ist im ganzen Körper, besonders aber in den Armen, schlaffer. Er spricht wieder nicht. Er sieht sehr benommen aus. Er kann heute nur sehr schlecht gehen und stehen. Schwankt. Die Beine scheinen kraftlos.

28. 7. Er geht schwankend, knieweich und fällt leicht um. Die Muskelkraft der Beine ist deutlich herabgesetzt. Patellar- und Achillessehnenreflexe träge. Plantarreflexe lebhaft.

29. 7. Hat sich selbst im Bett aufgesetzt und gegessen, was er früher nicht ohne Hilfe konnte. Er ist heute lebhafter. Spricht ein wenig. Gang ist besser, nicht auffallend breitspurig, er schwankt dabei seitwärts, manchmal auch rückwärts. Er geht wechselweise ein wenig auf den Zehenspitzen oder knieweich (paretisch-spastisch-ataktischer Gang?).

31. 7. Er geht besser, aber mit kleinen wankenden Schritten. Kann nicht ohne Hilfe in das Bett aufsteigen.

1. 8. Er hat heute im Bette sitzend gespielt und viel gesprochen. Der Gang ist unsicher. Er macht kleine Schritte, setzt die Füße manchmal gekreuzt auf, schwankt hin und her. Der Gang ist nicht breitspurig.

20. 8. Geht und läuft unbehindert. Die Muskelkraft ist nicht herabgesetzt. Die Reflexe sind gesteigert, besonders die Patellar-, Triceps- und Radialisreflexe. Keine Ulnarreflexe. Achillessehnen-, Plantar-, Bauchdecken- und Cremasterreflexe lebhaft. Kein Fußklonus. Wernstedt.

Der zweite schon genannte Gangtypus entspricht (s. Fall 87), was die Ataxie anlangt, am ehesten der Spinalataxie.

Fall 87. Ingegärd M., 1 Jahr, 3 Monate. Stockholm.

Erkrankte am 25. 7. mit Fieber. Kein Erbrechen, keine Diarrhöe, keine Schwierigkeit zu gehen. Ein 4jähriger Bruder der Patientin erkrankte am 23. 7. an Poliomeyelitis mit Lähmung des rechten Armes und beider Beine (s. Fall 22, S. 740).

26. 7. Sitzt, geht und bewegt sich unbehindert.

27. 7. Geht unsicher. Sie wackelt und kann auch im Stehen das Gleichgewicht nur schwer halten. Der Gang ist breitspurig und etwas spastisch, scheint nicht paretisch. Sitzt unbehindert. Patellarreflex von normaler Stärke rechts und links. Achillessehnen- und Plantarreflex lebhaft gesteigert.

28. 7. Patellar- und Achillessehnenreflex vielleicht etwas weniger lebhaft wie gestern. Plantarreflex noch immer sehr lebhaft. Sie geht heute sicherer, aber immer noch mit etwas schwankenden Schritten.

29. 7. Patellar- und Achillessehnenreflexe lebhaft. Plantarreflexe gesteigert. Bauchdeckenreflex schwach. Radialisreflex rechts und links lebhaft, Triceps- und Ulnarreflexe undeutlich. Gang breitbeinig, sehr wackelnd mit stampfenden Schritten.

30. 7. Schwankender, wackelnder Gang. Hier und da hebt sie den linken Fuß hoch auf und setzt ihn stampfend nieder (spastisch-ataktisch). Patellarreflex lebhaft, besonders links.

3. 8. Gang unverändert. Sie fällt leicht, besonders oft versagt das linke Bein. Patellar-, Plantar- und Achillessehnenreflexe lebhaft.

5. 8. Der Gang ist noch immer schwankend und wackelnd. Patellar- und Plantarreflexe gesteigert. Achillessehnenreflexe weniger lebhaft.

8. 8. Gang noch immer sehr unsicher, wackelnd, breitspurig. Keine Herabsetzung der Muskelkraft. Sie kann sich vom Boden selbst in eine kniende Stellung aufrichten und ohne Hilfe aufstehen (ataktischer, vielleicht etwas spastischer Gang).

12. 8. Sie geht jetzt ganz sicher. Nach Angaben der Mutter geht sie genau so gut wie früher. Wernstedt.

Auch in diesem Fall, bei dem keine Lähmungen auftraten, dürfte die Diagnose durch die gleichzeitige Erkrankung des Bruders an typischer Poliomyelitis gesichert sein. Der Fall ist somit ein Beispiel für einen Abortivfall von spastisch-ataktischem Typus.

Der dritte Gangtypus (s. Fall 88) ist weniger deutlich ataktisch. Wenn man den Patienten aber stützt, so daß er nicht umfallen kann, und ihn zu einer rascheren Gangart zwingt, so tritt die Ataxie deutlich hervor. Der eigentümlich vorsichtige Gang ist offenbar der Versuch, sich auf diese Art aus allen Schwierigkeiten zu retten.

Fall 88. Wilhelm August H., 24 Jahre. Stockholm.

Erkrankte am 1. 9. 1911 mit Fieber, Kopfschmerzen, Mattigkeit und Erbrechen. Am 4. 9.—5. 9. hatte er Schwindel und konnte nicht aufrecht stehen, ohne umzufallen. Hat das Gefühl von Schwäche in Armen und Beinen.

6. 9. Allgemeinbefinden beeinträchtigt. Er scheint nicht ganz besinnlich. Geringe Nackensteife. Das Gesicht und die Halsmuskeln scheinen nicht berührt. Die Arme scheinen normal beweglich, der linke ist etwas schwach. Er kann sich aufsetzen, gehen und stehen, wenn auch mit Schwierigkeiten. Er antwortet auf Fragen, aber langsam und zögernd. Wenn man ihn bittet, eine Bewegung auszuführen, so tut er es, aber erst nach einem Zögern. Alle Bewegungen sind unsicher, etwas ataktisch. Alle Reflexe, sowohl Haut- als Sehnenreflexe abnorm lebhaft. Die Haut scheint hyperästhetisch zu sein. Wenn man ihn berührt, so führt er zuckende Bewegungen aus. Keine Schmerzen. Romberg positiv. — (Wernstedt). Er steht recht sicher auf den Beinen und macht „Kniebeuge“, aber er geht sehr ungerne. Er geht aber ohne Hilfe, mit sehr kleinen Schritten, breitspurig und steif. Er sagt, er fühle sich wie berauscht.

7. 9. Sensorium frei. Er ist etwas stumpf. Schwindelgefühl, sobald er sich aufsetzt. Schwäche des Triceps, besonders links. Eine gewisse Nackensteife. Der linke Mundwinkel wird stärker seitwärts gezogen. Bei kräftiger Innervation des Facialis treten in seinem Gebiet fibrilläre Zuckungen auf. Schlag auf den Facialis löst blitzschnelle Zuckungen aus. Auch bei einem Schlag auf die Musculi peronei treten schnelle Zuckungen auf. Patellarreflex auf beiden Seiten gesteigert. Kein Babinski. Kein Kernig. Bei der Lumbalpunktion werden 8—10 ccm einer klaren Flüssigkeit entnommen.

9. 9. Die Kopfschmerzen haben gestern zu verschwinden begonnen. Er hält die Augen mehr offen und sieht besser aus. Keine Nackensteife. Der linke Arm (Triceps) ist schwächer als der rechte. Gang unsicher. Patellarreflexe lebhaft.

10. 9. Etwas Kopfschmerzen. Etwas Schwindel. Er schläft viel. Schwach in beiden Tricepsmuskeln, besonders in den linken. Auch der linke Biceps ist schwach. Keine Schwäche der Beine. Er kann jetzt den rechten Facialis kräftig innervieren, ohne daß fibrilläre Zuckungen auftreten. — (Wernstedt). Er geht jetzt besser, gibt aber an, es falle ihm schwer, nicht auf die Seite zu schwanken.

11. 9. Er ist viel wohler und klarer im Kopf.

18. 9. Er ist jetzt täglich ein paar Stunden außer Bett. Der linke Triceps ist etwas schwach, der rechte von fast normaler Stärke. Tricepsreflex links schwächer als rechts. Keine Ataxie. Stockholm, Epidemiespital.

Scharfe Grenzen zwischen den genannten drei Gangtypen gibt es natürlich nicht. Oft treten, wie die Beispiele zeigen, Mischformen auf, oft zeigt sich einmal der eine, dann der andere Typus bei demselben Patienten. Das

Rombergsche Symptom zeigt sich nicht immer. Mir kommt vor, als würde dieses Symptom am öftesten bei dem letztgenannten Typus fehlen.

Bei Patienten mit ataktischem Gang findet man besonders oft die ausgeprägte Tendenz, sich in einer Richtung zu bewegen oder auf eine bestimmte Seite zu fallen. In der Mehrzahl der von mir beobachteten Fälle hat es mich frappiert, daß die meisten Kranken (wie in den Fällen 89 und 90) unwiderstehlich nach rückwärts gezogen werden oder dorthin zu fallen drohen oder (s. Fälle 73, 86 und 90, S. 754, 759 und 762) eine schiefe Rückwärtslage offenbar als die normale Gleichgewichtslage empfinden.

Fall 89. Margit H., 5 Jahre. Stockholm.

Begann vor einer Woche über Kopfschmerzen zu klagen. Sie kränkelte, war fiebrig und müde und schwitzte viel. Gestern (21. 5. 1911) Verschlechterung. Sie wollte das Bett nicht verlassen und erbrach mehrere Male. Heute morgen (22. 5.) merkte die Mutter, daß das Kind nicht fest auf den Beinen stehen konnte. Sie war auch sehr still und abwesend.

22. 5. Sie steht gut. Geht auch ohne Hilfe recht gut. Der Gang ist jedoch deutlich ataktisch und etwas spastisch. Besonders das rechte Bein bewegt sie abnorm. Patellarreflexe lebhaft gesteigert. Andeutung eines Fußklonus.

(Einige Stunden später.) Das Bild hat sich jetzt geändert. Das Kind ist blaß und schlaff. Sie kann stehen, will aber nicht ohne Hilfe gehen. Der Gang ist jetzt von paretischem Typus. Patellarreflex links von normaler Stärke, rechts etwas abgeschwächt.

23. 5. Heute morgens dasselbe gesunde Aussehen wie bei der Aufnahme. Sie will (kann?) nicht sprechen. Sie steht allein und geht auch ohne Hilfe. Die Schritte sind ataktisch, besonders die des rechten Beines.

(Später.) Etwas apathisch und indolent. Der Blick ist etwas starrend und abwesend. Man kann sie immer noch nicht zum Sprechen bewegen. Sie geht ohne Stütze, aber breitspurig mit ausgesprochen ataktischem, etwas spastischem Gang. Sie verliert leicht das Gleichgewicht, dabei fällt sie meist nach rückwärts. Sie sucht dies zu verhindern, indem sie kleine, schnelle Schritte nach rückwärts macht. Dabei bewegt sie sich meist in der Richtung nach links. Sehr stark gesteigerte Patellarreflexe, besonders wenn sie für Untersuchungszwecke auf war und gegangen ist. Dabei auch deutlicher Fußklonus. Sie soll gestern abend ein paarmal Arme und Beine krampfhaft zusammengezogen und gezittert haben. Die übrigen Sehnenreflexe sind von normaler Stärke. Sie zieht die linke Gesichtshälfte stärker zusammen als die rechte. (Dies kann möglicherweise die Folge einer durchgemachten Operation wegen Mastoiditis sein.) Sie kann auch durch grobes Zugreifen und rauhe Behandlung, ja nicht einmal durch Nadelstiche zum Jammern oder Weinen gebracht werden (gefühllos?).

25. 5. Sie ist wohler und wacher. Sie geht fast normal, auch ohne Hilfe. Patellarreflex von normaler Stärke, rechts etwas lebhafter. Sie kann auch selbst in das Bett aufsteigen.

10. 6. Geht und bewegt sich unbehindert. Froh und munter. Patellarreflexe lebhaft gesteigert. Andeutung eines Fußklonus links.

23. 6. Frisch und lebhaft mit normaler Beweglichkeit und Muskelkraft. Besonders lebhafte Patellarreflexe, aber kein Fußklonus. Plantarreflexe lebhaft. Die Mutter sagt, daß das Kind jetzt stottere, was es früher nicht getan hat.

6. 7. Stottert noch immer, wenn sie lange Sätze sagen soll. Patellarreflexe eher etwas träge als lebhaft. Sie verzieht den linken Mundwinkel und kneift das rechte Auge zusammen, wenn sie lacht. Wernstedt.

Fall 90. Erik P. Kalvby, Kirchspiel Järvsö.

Erkrankte am 7. 7. 1911 mit unbestimmten Symptomen.

8. 7. Temperatur 38,9°.

10. 7. In der Nacht Erbrechen. Konnte sich morgens nicht aus dem Bett erheben. Er konnte auch mit Unterstützung nicht gehen. Er konnte die Beine zwar bewegen, aber

sie waren „so sonderbar wackelig". Wenn man ihn auf einen Sessel setzte, so „zog er den Rücken nach rückwärts", so daß man ihn stützen mußte. Kopfschmerzen. Keine Nackensteife, aber ein geringer Grad von Opistotonus. Wenn man die unteren Extremitäten passiv bewegt, so klagt er über Schmerzen. Kein Kernig.

Nirgends eine vollständige Lähmung, aber Paresen. Er kann sich im Bett nicht aufsetzen, er kann aber die Beine heben und die Knie gegen das Abdomen anziehen. Die Bewegungen des Kopfes und der Arme sind frei. Er kann sich im Bett umdrehen und tut es auch, aber mit Schwierigkeiten (Rückenschmerzen?). Auf den Boden gestellt, steht er, wenn man ihm die Hände reicht, ohne diese Hilfe würde er nach rückwärts umfallen, wohin er sich immer neigt. Er kann somit nicht balancieren und scheint kein Gefühl für Gleichgewicht zu haben. Aufgefordert, zu gehen (immer noch gehalten, wie schon gesagt), weiß er, was es gilt, und setzt die Beine in Bewegung. Das Resultat ist aber nur ein eigentümliches spastisch-ataktisches Hin und Her ohne Richtung, als wüßte er nicht mehr, was man tun soll, um zu gehen und vorwärts zu kommen. Dabei ist er die ganze Zeit zurückgelehnt, so daß sein Körper mit dem Boden einen Winkel von ca. 65° bildet. Er wehrt sich auch entschieden und konsequent, aus dieser seiner spezifischen Gleichgewichtslage in eine aufrechte Stellung gebracht zu werden.

25. 7. Er erhebt sich selbst aus dem Bett und geht einige Schritte. Er fällt nicht um, ermüdet aber schnell.

27. 7. Geht ganz unbehindert. Dr. Ekeberg, Järvsö.

Sehr oft jedoch ist der Gang, wie aus einem Teil der schon mitgeteilten Krankengeschichten hervorgeht, nicht rein ataktisch oder nicht immer rein ataktisch. Zu dieser Ataxie gesellt sich in verschiedenen Fällen eine mehr oder weniger hochgradige Spastizität, welche ein schwingendes oder federndes Moment in den Gang hineinschiebt. Diese Patienten haben, wie ja zu erwarten ist, lebhaft gesteigerte Reflexe (insbesondere Patellarreflexe), manchmal von Fußklonus begleitet. Mir will es scheinen, als wäre es Regel und nicht Ausnahme, daß sich ein spastisches Moment mit dem ataktischen Gang kombiniert.

Selten ist der Gang rein spastisch. Doch konnte ich ihn auch manchmal beobachten (Zehenspitzengang). Auch andere Ärzte haben über Fälle mit spastischem Gangtypus berichtet. Als Beispiele für rein spastischen Gang mögen die folgenden Fälle dienen (s. auch Fall 113, S. 772).

Fall 91 s. „Handl.".

Fall 92. Margit Z., 2 Jahre. Stockholm.

Erkrankte am 12. 6. 1911.

13. 6. Allgemeinbefinden gut. Keine Paresen. Leichter Spasmus der Beine beim Gehen. Patellarreflexe gesteigert. Keine Schmerzen. Keine Druckempfindlichkeit. Rachen etwas gerötet. Zunge etwas belegt. Keine Nackensteife. Tremor der Hände.

15. 6. Heute in beiden Beinen bedeutend paretisch.

16. 6. Parese beider Arme. Benommen. Starke Dyspnoe. Etwas Cyanose. Parese der Nacken- und Rückenmuskulatur. Der Tod trat am selben Tage ein.

Stockholm, Epidemiespital.

Fall 93. Karl Gustaf L., 4 Jahre. Jönköping.

Erkrankte am 3. 10. mit Kopfschmerzen. Während des ersten Tages konnte er den Mund schwer öffnen. Schluckbeschwerden. Gesteigerte Reflexe und etwas spastischer Gang. Die Mundsperre löste sich langsam wieder. Starb am 6. 10. an Respirationslähmung und Herzschwäche. Dr. Lundborg, Jönköping.

Einen Fall mit spastischem Gang teilt auch Dr. G. Eriksson in Köping mit. Am 19. 10. 1911 erkrankte ein Schmied unter den gewöhnlichen Initialsymptomen. Am zweiten bis dritten Tag Lähmung der Nackenmuskulatur,

worauf sich langsam Schwierigkeiten beim Gehen und ein spastischer Gang entwickelten (s. Fall 8, „Handl.").

Auch der schon mitgeteilte Fall Ingegärd M. (Fall 87, S. 759) kann dieser Gruppe zugerechnet werden. Zu Beginn der Krankheit war nämlich der Gang des Kindes so gut wie rein spastisch. Später wurde er überwiegend ataktisch. Auch in den Fällen 74 (s. „Handl.") und 113 (S. 772) war der Gang spastisch.

Natürlich können auch Paresen hinzutreten und dem Gang einen paretischen Charakter verleihen.

Ataxie, Spastizität und Paresen können sich somit auf die verschiedenste Art und bei verschiedenen Gelegenheiten bei demselben Patienten kombinieren. Dadurch entstehen Gangarten, die manchmal sehr schwer zu analysieren sind.

Man kann wohl auch die Möglichkeit nicht ganz ausschließen, daß die Parese gewisser Muskeln oder gewisser Muskelteile dem Gang einen ataktischen Charakter verleihen können, der aber nur paretischen Ursprunges ist.

Bisher war nur von ataktischen und spastischen Störungen in den unteren Extremitäten die Rede. Hier treten diese Symptome auch am öftesten und deutlichsten hervor. Aber Ataxie und Spastizität treten auch — wie die folgenden Fälle und Fall 101 (S. 768) wie auch Fall 53 und 74 (s. „Handl.") beweisen — in anderen Körperteilen auf (Arme, Lunge, Halsmuskeln). Im Fall 74 bestand gleichzeitig mit Ataxie in den oberen Extremitäten ein spastischer Gang.

Fall 94. Johan K., 21 Jahre. Gruddbo, Kirchspiel Sollerö.

Erkrankte am 23. 1. 1913 mit Schnupfen, Mattigkeit und Schmerzen im Nacken.

24. 1. Er kann nicht gut sprechen. „Die Zunge scheint seinem Willen nicht zu gehorchen."

26. 1. Schwankender Gang.

29. 1. Sprache sehr schlecht. Sehr schwankender Gang. Die Kraft der Arme und Beine ist herabgesetzt, besonders die des linken Armes. Er sah während der ersten drei Tage schlecht, doch konnte mit dem Augenspiegel nichts Pathologisches nachgewiesen werden.

8. 2. Linksseitige Facialisparese. Sensorium frei. Reflexe etwas gesteigert. Schmerzen in Beinen und Armen, besonders im linken. Diese hielten teilweise vier Wochen an. Die Facialisparese verschwand nach 8 Tagen. Dr. Eriksson, Mora.

Fall 95. Ida J., 21 Jahre. Vallås, Kirchspiel Kinna.

Krank seit dem 17. 6. 1912 mit etwas Kopfschmerzen, dann und wann Frösteln und Erbrechen. Steif und empfindlich im Nacken. Schwindel.

21. 6. Schwäche der Arme und Beine. Am Abend ausgesprochene Ataxie in denselben, so daß sie nicht stehen und nur sehr schwer einen Gegenstand erfassen konnte. Die grobe Kraft der Hände nur wenig herabgesetzt. Patellarreflexe verstärkt, besonders links. Sie spricht undeutlich. Kann schlecht schlucken.

Dr. Petersén, Kinna.

Fall 96 s. „Handl.". (Paresefall mit Ataxie im linken Arm, linken Bein und in den Halsmuskeln.)

Aus dem Journal des Stockholmer Epidemiespitales und aus meinen eigenen Aufzeichnungen sei folgender interessante Fall angeführt:

Fall 97. Anna S., 25 Jahre. Stockholm.

Erkrankte am 10. 9. 1911 mit Frösteln, Schmerzen im Vorderkopf und Schwindel. Später traten auch Schmerzen in Armen und Beinen auf; die Kopfschmerzen, die sich

bis in den Nacken zogen, nahmen zu. Am folgenden Tag Schwäche der Arme und Beine. Sie kann nur schwer sprechen.

12. 9. Sie gibt an, sie fühle sich heute noch schwächer in den Extremitäten und habe Rückenschmerzen. Erbrechen. Sensorium frei. Objektiv scheint die Muskelkraft nicht herabgesetzt, außer in der rechten Hand. Sie steht sehr schwankend und kann kaum gehen, ohne umzufallen. Deutliche Ataxie in beiden Händen, besonders rechts. Fordert man sie auf, mit der rechten Hand eine Bewegung auszuführen, so macht sie manchmal unmotivierte (choreaähnliche) Bewegungen. Keine Parese der Bauch- oder Rückenmuskulatur. Kranialnerven frei. Sie spricht undeutlich, so daß die Buchstaben ineinander fließen. Keine Störung beim Lesen. Schrift ataktisch. Keine Nackensteife. Patellarreflexe lebhaft.

13. 9. Fast schlaflose Nacht. Sensorium frei. Spricht noch mehr undeutlich und unverständlich. Die Beweglichkeit der Lippen und der Zunge sind nicht eingeschränkt. Facialis frei. Sie scheint gut zu sehen und zu hören. Keine Einschränkung in der Auffassung von Gesagtem. Liest. Schluckt nur mit großen Schwierigkeiten. Sie muß künstlich ernährt werden. Die Ataxie in den Armen, besonders im rechten, hat zugenommen. Dort keine deutliche Parese. Keine Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im Kopf, keine Nackensteife. Kann nicht spontan urinieren. Zeitweilig unruhig und gewaltsam, schlägt und strampelt um sich.

14. 9. Sie kann heute ohne Schwierigkeit schlucken. Ruhiger. Sie scheint willenlos und kommt Aufforderungen im allgemeinen nicht nach. Sehr starke Ataxie in den Armen.

15. 9. Benommener. Starke Ataxie in den Armen. Manchmal spontane Zuckungen in Armen und Beinen. Kommt Aufforderungen besser nach. Triceps- und Patellarreflexe lebhaft. Die Hände scheinen schwach. Die Beine sind kräftig. Sie kann sich nicht selbst im Bett aufsetzen, versucht sie es, so treten heftige Zuckungen in den Nackenmuskeln auf. Sprache wie früher. Zungenbewegungen normal. Schluckt gut. Der Sulcus nasolabialis sin. weniger deutlich wie der Sulcus nasolabialis dex.

16. 9. Sie liegt kraftlos im Bett. Bewegt beide Beine, die Arme weniger. Diese sind jetzt deutlich schwach. Händedruck sehr kraftlos. Sie kann sich im Bett nicht aufsetzen, sondern macht nur dahin tendierende Bewegungen. Fortwährend Ataxie der Arme. Sie kann einen Abstand schlecht schätzen und greift vorbei, wenn sie mit den Händen etwas erfassen soll. Sie ißt und schluckt gut und bewegt die Zunge unbehindert. Deutliche Schwäche im linken Mundwinkel. Patellarreflexe lebhaft. Sie liegt, wie es scheint, willenlos, aber mit klarem Bewußtsein da. Sie scheint das Sprachvermögen so gut wie ganz verloren zu haben. Mit Mühe und flüsternd bringt sie manchmal einzelne Worte hervor, wenn sie angesprochen wird.

17. 9. Sie spricht gar nicht, faßt aber gut auf, was man sagt. Sieht mehr stumpfsinnig aus. Ataxie und Parese der rechten Hand gebessert.

18. 9. Sie ist heute viel wohler. Spricht klar und verständig. Lebhafter. Sie setzt sich selbst im Bett auf. Sie geht, aber mit kleinen Schritten.

19. 9. Sie spricht flüsternd und ziemlich deutlich, manchmal aber undeutlich und mit Pausen zwischen den Silben. Romberg negativ. Keine Parese in den Beinen. Die grobe Kraft in den Armen, besonders in den Streckern herabgesetzt. Kranialnerven frei. Knie-Hackenversuch an beiden Beinen unsicher. Kein Tremor. Kein Intentionstremor. Alle Reflexe lebhaft. Babinski positiv. Oppenheim negativ. Keine Sensibilitätsstörungen.

Ataktische Störungen bei der epidemischen Kinderlähmung werden im allgemeinen als ein seltenes Symptom angesehen. Ed. Müller konnte bei der von ihm beobachteten Epidemie keinen einzigen Fall mit Ataxie finden.

Diese Auffassung kann ich nicht teilen. Meine eigenen Beobachtungen als auch die Berichte von Kollegen aus den verschiedensten Gegenden unseres Landes bestärken mich in der Auffassung, ataktische Symptome und besonders die genannten Gangstörungen, bei denen die Ataxie

eine Hauptrolle spielt, seien ein recht häufig vorkommendes Syndrom. Sie zeigen sich besonders in einem frühen Stadium der Krankheit und entbehren daher nicht Gewicht und Bedeutung. Mehr hierüber im Kapitel Diagnose.

Im Anschluß an die hier besprochenen Gangstörungen möchte ich noch einer anderen öfter beobachteten Veränderung des Ganges Erwähnung tun. Der Gang ist in diesen Fällen nicht spastisch, auch nicht ataktisch oder paretisch.

Der Kranke führt das Bein — meist handelt es sich um ein Bein — steif wie eine Stelze. Der Gang ähnelt dann am meisten einem mit Ankylose des Knies oder des Sprunggelenkes. Diese sind jedoch frei und beweglich.

Die kleinen Patienten, bei denen ich diesen Gang beobachtete, konnten ihre Empfindungen schwer in Worte fassen. Doch scheinen schmerzhafte Sensationen, wenigstens teilweise, die Ursache dieses „Stelzenganges" zu sein. Vielleicht mag auch ein Gefühl von Schwäche der Anlaß dazu sein. In der Regel konnte man jedoch objektiv keine Herabsetzung der Muskelkraft feststellen.

Die meisten Patienten mit diesen Symptomen zeigten keine Paresen. Die Diagnose Poliomyelitis läßt sich daher nicht mit absoluter Sicherheit stellen, besonders darum nicht, weil mir keine Beobachtungen über typische Poliomyelitisfälle in derselben Familie zu Gebote stehen. Die Fälle zeigten jedoch Krankenbilder, wie man sie fast nur zu Poliomyelitiszeiten zu sehen bekommt. Daß ich mit meiner Ansicht, es handle sich in der Mehrzahl dieser Fälle um abortive Poliomyelitiserkrankungen, nicht allein stehe, geht daraus hervor, daß viele von den aus den verschiedensten Landesteilen berichteten Fällen mit den gleichen Symptomen als Poliomyelitisfälle bezeichnet sind.

In einigen von mir selbst beobachteten Fällen von „Stelzengang" traten indessen doch schlaffe Paresen auf. In einem dieser Fälle (Fall 82, S. 757) in den Armen, in dem 2. Fall (Fall 98, s. „Handl.") in den Beugern beider Beine und im rechten Facialis.

C. Lähmungen.

Wichtiger als irgendein anderes Symptom der Krankheit sind die Lähmungen. Sie sind das klinisch Charakteristischste des ganzen Symptomenkomplexes und geben die wertvollsten Anhaltspunkte für die Diagnose. Dem Kranken selbst und dem Gesamtwohl wird durch dieses Symptom der größte Schaden zugefügt. In vielen Fällen bedeutet das Einsetzen der Lähmungen einen raschen Tod, für die Mehrzahl der Befallenen aber den Beginn eines Invalidenlebens.

1. Zeitpunkt des Auftretens der Lähmungen.

Die Paresen treten oft sehr frühzeitig auf. Sie können schon am ersten Tag eintreten, ja sogar gleichzeitig mit den ersten Symptomen sich einfinden (s. Kap. X). Meist aber vergehen die ersten zwei Tage, manchmal auch mehrere, bevor man eine Parese wahrnehmen kann. Manchmal kann sogar, besonders bei den progredienten und rezidivierenden Formen, längere Zeit, eine Woche und mehr verstreichen, bevor die Paresen sich zeigen.

Es ist mit gewissen Schwierigkeiten verbunden, den Tag genau festzustellen, an dem die Lähmungen zuerst auftraten. Ältere Kinder und Erwachsene, welche auf dieses Symptom achten, können selbst darüber Angaben machen. Kleinere Kinder können dies nicht. Eine seit Tagen bestehende Lähmung wird bei ihnen oft erst entdeckt, wenn das Fieber und die Allgemeinsymptome verschwunden sind, und sie das Bett wieder verlassen. Die Angaben der Angehörigen über den Zeitpunkt des Einsetzens der Lähmungen sind somit oft irreführend.

In den beigefügten Tabellen habe ich, soweit möglich, vermieden Fälle aufzunehmen, bei denen die Angaben über das erste Auftreten der Lähmungen mir nicht ganz sicher erschienen.

Aus der Darlegung in Tabelle VII geht hervor, daß in nicht weniger wie 93,6% der Fälle die ersten Lähmungen innerhalb der ersten sechs Tage auftraten. Bei gut $^2/_3$ der Fälle (das ist bei 65,3%) traten die Paresen innerhalb der ersten drei Tage auf. Öfter wie an irgendeinem andern Tag haben sich die Paresen am zweiten und dritten Tag eingestellt. In mehr als der Hälfte (58,1%) aller Fälle mit Paresen traten die Lähmungen an dem einen oder andern dieser beiden Tage auf.

Tabelle VII (IX).

Zusammenstellung von 3272 Poliomyelitisfällen mit Rücksicht auf den Tag, an dem die Lähmungen zuerst auftraten.

Anzahl der untersuchten Fälle	Tag, an dem die Paresen zum ersten Male auftraten																Summe
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	über 15	
Jahr 1911	81	359	444	212	108	58	35	32	11	3	2	1	—	—	—	—	1 346
„ 1912	114	390	449	221	113	78	28	25	10	13	3	4	1	1	1	1	1 452
„ 1913	40	142	118	89	32	15	19	11	2	3	2	1	—	—	—	—	474
Summe	235	891	1011	522	253	151	82	68	23	19	7	6	1	1	1	1	3 272
Prozent	**7,2**	**27,2**	**30,9**	**16**	**7,7**	**4,6**	**2,5**	**2,1**	**0,7**	**0,6**	**0,2**	**0,2**	**0,1**				**100**

Wie aus Tabelle V hervorgeht, hat das Fieberstadium in kaum 14% aller Fälle nur drei Tage angehalten. Schon daraus geht hervor, daß die Lähmungen meist während der Fieberperiode auftreten.

Genauere Angaben über das Verhalten der Fieberperiode zum Auftreten der Lähmungen habe ich in 282 Fällen erhalten können. Unter diesen Fällen traten die Lähmungen ein:

a) In der ersten Hälfte der Fieberperiode in 119 (**42,2%**) der Fälle,
b) „ „ zweiten „ „ „ „ 95 (**33,7%**) „ „
c) Ungefähr in der Mitte der „ „ 52 (**18,4%**) „ „
d) Nach Schluß der Fieberperiode in 16 (**5,7%**) „ „

Summe 282 (**100%**) der Fälle.

Daraus geht hervor, daß nur in einer geringen Minderzahl aller Fälle (5,7%) die Lähmungen erst nach der Fieberperiode auftreten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle liegt der Beginn des Paralysierungsstadiums innerhalb der Fieberperiode. Die Zusammenstellung zeigt auch, daß das Paralysierungsstadium sehr oft in einem relativ frühen Abschnitt der Fieberperiode einsetzt. In nicht weniger wie 42,2% sind nämlich die ersten Paresen schon in der ersten Hälfte des Fieberstadiums beobachtet worden. Dagegen sind die Lähmungen nur in 33,7% erst in der zweiten Hälfte der Fieberperiode aufgetreten.

2. Natur der Lähmungen und ihre Lokalisation im Muskelsystem.

Charakteristisch für die Lähmungen bei Poliomyelitis ist — wie bekannt — ihre Natur als schlaffe Lähmungen. Daß aber auch eine gewisse Spastizität vorkommen kann, darauf wurde schon hingewiesen. Ausgesprochen spastische Lähmungen sind jedoch, wie weiterhin noch näher ausgeführt werden wird, sehr selten.

Weiterhin ist für die Poliomyelitislähmungen charakteristisch, daß sie so gut wie ausschließlich die willkürliche quergestreifte Muskulatur ergreifen. Aber auch diese Regel hat, wie die folgenden Fälle zeigen, ihre Ausnahmen. So finden wir eine ganze Reihe von Fällen mit Akkommodationslähmung, Nicht sehr selten sind Blasenlähmungen, besonders diejenigen, die zur Urinretention führen. Seltener sind die Lähmungen des Blasensphincters. Nach einigen Krankengeschichten zu urteilen sind aber auch solche vorgekommen. Lähmung des Analsphincters ist dagegen öfter beobachtet worden. Die Symptome bei einigen Patienten (u. a. Fälle 104 u. 105) lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß es sich um Lähmung längerer Darmabschnitte gehandelt hat. Die hartnäckige Verstopfung und die geringe Wirkung großer Dosen Laxantien lassen sich wohl kaum durch die gleichzeitig bestehende Bauchdeckenmuskelparese erklären. Außerdem lag in beiden Fällen offenbar eine Lähmung der untersten Darmabschnitte (Analsphincteren) vor. Die im Fall 106 (s. „Handl.“) auftretenden Ileussymptome rührten wahrscheinlich von einer poliomyelitischen Darmparese her.

Fall 99 s. „Handl.“.

Fall 100. Arvid Ö., 24 Jahre. Fallingeberg, Kirchspiel Ringarum.

Erkrankte am 6. 7. 1912 mit Schmerzen im Körper, Nackensteife, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Mattigkeit, Erbrechen, Fieber und Nasenbluten. Am dritten Tag Parese des rechten und Schwäche des linken Armes. Akkommodationsparese beider Augen. Die Pupillen reagieren auf Licht. Sensorium frei.

11. 7. Parese des linken Unterarmes und fast vollständige Paralyse des rechten Armes. Vollständige Akkommodationsparalyse. Schmerzen im Nacken. Patellarreflex links erloschen, rechts abgeschwächt.

13. 7. Zustand wie früher, doch zeigen die Pupillen eine Tendenz, auf Licht zu reagieren.

15. 7. Pupillen normal. Lichtreaktion träge. (8 Uhr nachmittags.) Patellarreflexe an beiden Beinen erloschen. Pupillen maximal erweitert, reaktionslos. Schlaflos, klagt über Schmerzen.

18. 7. Fieberfrei. Schmerzen wie früher, erhält Morphium. Pupillen normal.

Dr. Hélen, Valdemarsvik, Dr. Bergquist, Söderköping.

Fall 101. Halvar D., 19 Jahre. Fångö, Kirchspiel Gryt.

Fühlte sich anfangs Mai 1913 müde und wurde von Kopfschmerzen geplagt.

13. 5. Fieber. Er beginnt zu stottern. Augenmuskellähmung. Stark erweiterte, reaktionslose Pupillen. Intentionstremor und ataktische Bewegungen der Arme und Hände. Ataxie der Beine. Keine Cubital- oder Patellarreflexe.

17. 5. Sprache undeutlich. Schluckbeschwerden. Pupillen stark dilatiert. Augen wenig beweglich. Rechter Arm paretisch. Schwache Cubitalreflexe. Beine beweglich. Patellarreflexe erloschen.

21. 5. Kann heute mit den Augen den Bewegungen der Hand nach oben und links folgen. Pupillen weniger erweitert, reagieren ein wenig auf Licht. Sprache viel deutlicher. Schluckbeschwerden verringert.

26. 5. Besserung. Kann, wenn auch mit Mühe, einige Worte aus einer Zeitung unterscheiden (Akkommodationslähmung). Pupillarreflexe deutlicher, aber immer noch nicht normal.

4. 6. Er ist auf und geht unbehindert. Sprache ganz deutlich. Er sieht noch immer schlecht. Pupillen ungleich weit. Die rechte reagiert am schlechtesten und ist abnorm weit, die linke normal. Er gibt an, jetzt besser zu sehen.

Dr. Bergquist, Söderköping.

Fall 102. Torsten N., 3 Jahre. Gammelgården, Kirchspiel Nederkalix.

Erkrankte am 2. 9. mit Fieber, Kopfschmerzen, Schmerzen in den Bauchdecken, Erbrechen, Zittern oder Zuckungen in Armen und Beinen und Schwindel.

4. 9. Beim Stehen Schwäche der Beine; Schwierigkeit, die Beine vorzusetzen.

6. 9. Rumpf und Arme gelähmt.

24. 9. Bewegt Hände und Arme, kann sich aber nicht selbst im Bett umwenden. Kann nicht stehen. Sphincter ani gelähmt. Flüssige Faeces fließen von selbst heraus und die Darmöffnung klafft. Dr. Åman, Nederkalix.

Fall 103. Olof F., 6 Monate. Stockholm.

Erkrankte am 9. 5. 1911 am Abend mit Fieber und jammerte bei Berührungen.

11. 5. Meist liegt er ruhig und regungslos. Greift mit der Rechten, nicht aber mit der Linken nach einem Gegenstand. Auch die Beine sehr wenig beweglich. Bei Nadelstichen zieht er das linke Bein etwas fort, das rechte gar nicht. Zehen und Finger beiderseits beweglich. Wenn man ihn aufsetzt, so sinkt er zusammen und der Kopf fällt gern auf die Brust. Geschrei und Husten sind kraftlos. Patellarreflex an beiden Beinen abgeschwächt. Die Analöffnung steht offen. Sehr oft Stühle. Rachen blaß. Respiration oberflächlich und angestrengt. Kann nicht schlucken. Scheint bei vollem Bewußtsein zu sein. Pupillen eng. Exitus 8 Uhr 15 Minuten nachmittag. Wernstedt.

Fall 104. Margit F., 17 Jahre. Strömsberg, Kirchspiel Tolfta.

Erkrankte am 8. 9. 1912 mit Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, Stechen und Kribbeln in den Beinen. Nachher Schwäche der Beine. Sie kann sich nur schwer aufsetzen.

10. 9. Bei vollem Bewußtsein. Etwas Nackensteife. Parese der Bauchmuskeln. Das rechte Bein ist schwächer als das linke, besonders beim Beugen. Bauchdeckenreflexe erloschen. Kniereflex rechts abgeschwächt, links normal.

11. 9. Beide Beine paretisch, das linke etwas weniger. Sie muß katheterisiert werden.

15. 9. Muß immer noch katheterisiert werden. Stuhl konnte weder durch Einlauf noch durch Laxantien erzielt werden. Heute ist der Darm durch anhaltende Darmspülungen entleert worden. Vielleicht besteht auch eine Schwäche der Arme.

16. 9. Seit gestern abend kann sie spontan urinieren. Schmerzen im Kreuzbein und in den Beinen.

20. 9. Allgemeinbefinden ziemlich gut. Sie hat drückendes Gefühl im Mastdarm, wobei sich der Sphincter öffnet und unbedeutende Mengen halbfester Faeces entweichen läßt. (Die Patientin hat in den letzten Tagen große Dosen Laxantien genommen.) Das Wasser des Einlaufes geht fast augenblicklich wieder ab. Es scheint eine gewisse Parese des Sphincter, vereinigt mit einer starken Peristaltik des oberen Rectums vorzuliegen.

30. 9.—5. 10. Immer noch Darmbeschwerden. Diese sind für die Patientin das unangenehmste Symptom. Sie muß immer noch große Dosen eines Laxans einnehmen, um Stuhl zu haben. Sobald die Wirkung eintritt, machen sich die genannten Beschwerden und die Inkontinenz geltend. Später tritt wieder Verstopfung ein, wobei die Rectalsymptome wieder abnehmen. Dafür leidet sie an unangenehmen Spannungen. Durch die dünnen paretischen Bauchdecken hindurch kann man die gefüllten druckempfindlichen Darmschlingen als harte Resistenze, welche die Bauchdecken fast vorwölben, fühlen. Sie ändern nach einigen Stunden ihren Ort und verschwinden endlich, nachdem die Ausleerung in Gang gekommen ist.

20. 10. Die Beweglichkeit der Beine hat sich langsam etwas gebessert. Kniereflex fehlt. Die Defäkation ist noch immer mit Beschwerden verbunden, doch ist deren Intensität tageweise verschieden.

11. 11. Noch immer kein Stuhl ohne Abführmittel und auch dann manchmal schwer. Sie kann das Wasser des Einlaufes nicht behalten, sondern es geht fast augenblicklich ab. Das krampfhafte Drängen und Ziehen im Mastdarm besteht noch immer, aber schwächer. Lähmung der Beine und Bauchdecken besteht noch.

Uppsala. Epidemiespital.

Fall 105. Beda J., 30 Jahre. Sundsvall.

Erkrankte am 15. 5. 1914 mit Schmerzen im Brustkorb, besonders in der Magengrube und im Rückgrat in der gleichen Höhe. Keine Druckempfindlichkeit.

24. 5. Schwäche der Beine. Kann nicht urinieren. Sphincter ani gelähmt. Parästhesien in der Haut unterhalb der Mitte. Heftige Schmerzen im Rücken und in den Beinen. Sie kann sich nur schwer umdrehen. Patellarreflexe fast erloschen.

25. 5. Es scheint eine vollkommene Darmlähmung vorzuliegen. Am 22. 5. nahm sie eine Flasche Bitterwasser mit sehr geringem Erfolg. Am 23. 5. nahm sie 0.5 gm Kalomel ohne den geringsten Erfolg. Es gehen sehr wenig Winde ab. Wiederholte Einläufe und Darmspülungen ohne den geringsten Erfolg. Daher ist das Abdomen immer mehr aufgetrieben, tympanitisch. Totale Paralyse der unteren Körperhälfte. Auch die Hautsensibilität unterhalb der Mitte ist verändert. Bei Berührungen gibt die Patientin ziemlich schnell und überall ein Gefühl an. Doch sagt sie, das Gefühl oberhalb und unterhalb der Mitte unterscheide sich wie „süß und sauer". Die Sensibilität scheint in den Beinen, besonders im linken, herabgesetzt. Bei der Berührung kommt es der Patientin vor, als habe sie etwas auf sich.

Dr. Elfström, Sundsvall.

Irgendeinen Fall mit Herzlähmung habe ich nicht selbst beobachtet. Einige der in das Staatsmedizinische Institut eingegangenen Berichte geben als Todesursache „Herzlähmung" oder „Respirations- und Herzlähmung" an. Eine Schilderung der Symptomenkomplexe oder eine nähere Erklärung ist nicht beigefügt. Es ist daher nicht möglich, sich über die in Frage stehenden Fälle ein klares Bild zu machen. In einem dieser Fälle ist angegeben: „der Tod trat infolge von Herzlähmung ein. Litt auch an Respirationslähmung". — Ebenso kurz gefaßt sind die Angaben, die sich in der Literatur über derartige Fälle finden[1] [2].

---

[1]) Eckert bemerekt jedoch, daß man bei einem Fall, der „unter den Zeichen zunehmender Herzschwäche (Lungenödem) starb, wandständige Thromben im Herzen fand".

[2]) Ganz neulich (Oktober 1923) habe ich indessen in meiner Klinik einen an epidemischer Poliomyelitis erkrankten Patienten beobachtet, der — wie der unten mitgeteilte Journalauszug zeigt — unter den Zeichen einer Herzlähmung bei fehlender Respirationslähmung starb. Es handelte sich um einen etwa 11jährigen Knaben, der mit Schlund-, rechtsseitiger Facialis- und beiderseitiger Armlähmung erkrankt war und am 5. Krankheitstage zu Tode ging. Der Zustand, der bis zwei Stunden vor dem Tode gar nicht schlecht gewesen war, änderte sich plötzlich in folgender Weise (Journalauszug, Dr. Ranke): „Morgens

Daß die Zentren, die die Herztätigkeit regeln, durch direktere Insulte infolge der Krankheit getroffen werden können, darauf deuten jedenfalls teils die von Ed. Müller zuerst mitgeteilten und die auch in meinem Material gemachten Beobachtungen (Fall 107 s. „Handl.“) einer eintretenden und auch längere Zeit nach der Genesung anhaltenden bedeutend erhöhten Pulsfrequenz.

In einem andern von mir beobachteten Fall konnte ich eine eigentümliche Veränderung des Pulsrhythmus feststellen. Man konnte beobachten, wie ein relativ wenig frequenter Puls innerhalb weniger Augenblicke an Frequenz zunahm, um dann rasch wieder abzunehmen usf. Der so zustande kommende Pulsrhythmus erinnerte an den Atemrhythmus beim Cheyne-Stokesschen Atmen (s. Fall 36, S. 745). Auch abnorm langsame Pulse sind beobachtet worden. So fand Dr. Larsson (Svenljunga) in einem tödlich verlaufenden Fall (es handelte sich um ein 11 jähriges Mädchen) 80 Pulsschläge in der Minute bei einer Temperatur von 40°.

3. Klinische Bilder.

Überblicken wir alle Lähmungen, die sich infolge einer Poliomyelitis etablieren können, so finden wir einen großen Reichtum an klinischen Bildern. Theoretisch wäre es denkbar, daß jede Zelle, von der ein motorisches Neuron ausgeht, vom Poliomyelitisgift befallen werden kann. Es ist daher denkbar, daß infolge der epidemischen Poliomyelitis eine Parese in jedem Muskel oder Muskelteil auftreten könne. Theoretisch ist es auch denkbar, daß die verschiedenen Gruppen oder Teile von motorischen Kernen oder Kernsträngen gleichzeitig oder nacheinander von den Zerstörungen heimgesucht werden und

---

früh um 9 Uhr plötzliche Verschlechterung. (Die Pflegerin hatte eine halbe Stunde und zum zweiten Male 5 Minuten früher den Kranken beobachtet und dann nichts Besonderes bemerkt.) Jetzt lag der Kranke graubleich im Bett, nicht cyanotisch und mit kaum fühlbarem Puls. Bewußtlos, reagierte aber auf Nadelstich. Keine erschwerte Respiration, keine Dyspnoe. Atmete ruhig, nicht besonders tief. Der Brustkasten bewegte sich normal wie bei gewöhnlicher Respiration. Kein Eintreten der auxiliären Respirationsmuskeln. Sie schienen auch nicht gelähmt, denn der Kranke konnte den Kopf bewegen. Schwache respiratorische Einziehungen im Jugulum, starke Schleimabsonderung und reichliches Trachealrasseln. Hustete wenig kräftig. Bauch stark eingezogen. Bewegte die Beine und den Kopf. Nach kräftiger Stimulation und Sauerstoffinhalation besserte sich der Puls ein wenig, war aber immerhin sehr klein und frequent (Frequenz 144, Temperatur 38,4°), aber regelmäßig. Das Bewußtsein kehrte zurück, er erkannte die Eltern und nickte ihnen durch Vorwärtsbeugungen des Kopfes zu. Respiration der ganzen Zeit ruhig und nicht angestrengt. Gleich nach 11 Uhr vormittags nochmalige Verschlechterung, man konnte den Puls nicht mehr fühlen, er atmete aber immerhin ohne Anstrengung und war nicht cyanotisch, es rasselte viel in der Trachea und er starb nach 5 Minuten.“

Außer den gewöhnlichen pathologisch-anatomischen Befunden am Zentralnervensystem fand man bei der Sektion eine beginnende Pneumonie im Unterlappen der einen Lunge, mäßiges Lungenödem und am Herzen, dessen rechte Kammer stark und linke Kammer schwach dilatiert war, gelinde Zeichen einer parenchymatösen Degeneration. Das klinische Bild von einem nicht schwer Kranken in einem nicht toxischen Zustand mit dem plötzlichen Einsetzen einer Herzschwäche nach wenigen Tagen Krankseins und bei mäßigem Fieber scheint mir kaum durch eine gelinde parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels erklärt werden zu können, wenn auch nicht ausgeschlossen werden kann, daß sie bei dem Herzkollaps hat mitwirken können (Bemerkungen zur Korrektur).

dadurch eine fast unendliche Reihe von kombinierten Lähmungen entstehen könnte.

In der Tat sind die Lähmungen (isoliert oder kombiniert), die bei den verschiedenen Fällen auftreten, so variierend, daß es für uns in der Praxis klug wäre, bei jeder Lähmung, wo immer sie auftritt und mit welcher anderen Lähmung immer sie sich kombiniert, auch die Möglichkeit ihrer Entstehung durch den Poliomyelitisvirus nicht aus dem Auge zu lassen. Gerade das Regellose, Unberechenbare in dem Auftreten der Lähmungen ist bis zu einem gewissen Grade für die Krankheit charakteristisch. Die symmetrischen Lähmungen treten ziemlich stark in den Hintergrund.

Die isolierten Lähmungen befallen meist einen Arm oder ein Bein. Aber sie können auch an einer anderen Stelle auftreten oder ausschließlich eine kleinere Muskelgruppe umfassen. So kann als einzige Folge der Krankheit z. B. das Unvermögen zurückbleiben, die eine Hand oder den einen Finger, den einen Fuß oder die eine Zehe zu bewegen. In anderen Fällen zeigt sich als einzige Lähmung beispielsweise ein Schielen der Augen, eine Asymmetrie des Gesichtes, eine Schwierigkeit zu atmen oder den Kopf gerade zu halten. In einem meiner Fälle (Fall 108, s. „Handl.") — und der ist wohl einzig in seiner Art — konnte der Patient nicht kauen und den Mund nicht schließen, weil der Unterkiefer schlaff herunterhing. Im übrigen schien er frei von Paresen.

In wieder anderen Fällen (z. B. 109—111) kann als einzige Lähmung das Unvermögen, Speisen zu schlucken, auftreten, was, wie in den Fällen 109 und 111 kürzere oder längere Zeit hindurch Ernährung durch den Magenschlauch notwendig machen kann.

Fall 109. Anna L., 33 Jahre. Hölja, Kirchspiel Vesterlösa.

Erkrankte am 12. 7. 1912 mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Erbrechen und „Schmerzen im ganzen Körper".

18. 7. Beginnende Schluckbeschwerden. Ataktischer Gang.

20. 7. Aufnahme in das Linköpinger Epidemiespital. Sie kann nichts schlucken. Alles kommt bei der Nase wieder heraus. Keine Schwäche oder Lähmung der Arme, Beine oder Bauchmuskeln. Wird durch den Magenschlauch ernährt.

20. 8. Sie kann flüssige und halbflüssige Speisen schlucken. Auch etwas feste Nahrung (Besserung erfolgte langsam.) Dr. Skog, Linköping.

Fall 110. Allan K., 20 Monate. Samuelsberg, Motala.

Erkrankte am 1. 8. 1912 mit Fieber, Kopfschmerzen, starken Zuckungen im Schlaf. Keine Angina. Keine Nackensteife.

3. 8. Wenn er zu trinken versucht, so kommt die Flüssigkeit bei der Nase heraus. Nasale Sprache. Rachen nicht gerötet. Sehr matt. Halonierte Augen. Nackensteife.

6. 8. Er beginnt, etwas feste Nahrung essen zu können, flüssige geht immer noch in die Nase.

8. 8. Schlundlähmung verschwunden. Ausgeheilt. Dr. Skog, Linköping[1]).

Fall 111 s. „Handl."

Bedenken wir, daß eine Blasenlähmung im Verlauf der Krankheit gar nicht selten zusammen mit anderen Lähmungen oder im Anschluß an diese auftritt,

---

[1]) Es verdient Erwähnung, daß die drei Fälle (109—111) von isolierter Schlundlähmung in demselben ärztlichen Bezirk auftraten. Es macht nämlich den Eindruck, als treten auch seltenere und sonderbarere Pareseformen manchmal gehäuft binnen ziemlich begrenzter Bezirke auf. So beobachtete z. B. Dr. Lindblom (Molkom) sogar in derselben Familie drei Fälle, wo ausschließlich Augenmuskellähmungen vorhanden waren.

so braucht es uns nicht zu wundern, wenn eine Blasenlähmung, wie dies wohl sicher bei dem unten erwähnten Patienten der Fall war, als einziges Lähmungssymptom bei der epidemischen Poliomyelitis erscheint.

Fall 112. Konrad K., 31 Jahre. Hönö Röd, Kirchspiel Eckerö.

Erkrankte am 28. 5. 1912 mit Kopfschmerzen und Empfindlichkeit des ganzen Körpers. 31. 5. Patellarreflexe nicht nachweisbar. Urinretention. Vom 1. 6. an mußte der Patient drei Wochen lang katheterisiert werden. Schmerzen im Kopf und Nacken an diesem Tage sehr schwer. Dr. Hjortzberg, Känsö.

Von diesen vereinzelten Lähmungen, die nur einen Muskel oder nur eine Muskelgruppe treffen bis zu ausgedehnten Lähmungen, gibt es alle Übergänge. Ja es kann so gut wie die ganze Körpermuskulatur gelähmt werden.

Ich übergehe hier eine nähere Schilderung aller jener Lähmungen, die uns bei einer Poliomyelitisepidemie begegnen können, und beschränke mich darauf, drei Lähmungstypen zu berühren, die mir größere Aufmerksamkeit zu verdienen scheinen. Dies sind die Sprachstörungen, die Respirationslähmungen und die spastischen Paresen.

4. Sprachstörungen.

Sprachstörungen treten bei der epidemischen Kinderlähmung nicht selten auf. Sie können auf verschiedene Art zustande kommen. Wird die Lippen-, Zungen- oder Schlundmuskulatur gelähmt, so ist die Aussprache jener Konsonanten erschwert oder unmöglich gemacht, die durch die Lippen oder durch Bewegung und Stellung der Zunge und des Gaumens gebildet werden. Die Sprache wird verwischt, verändert und mehr oder minder unverständlich, die Phonation aber ist erhalten.

Sind aber die Stimmbänder gelähmt, so klingt die Stimme heiser oder mehr oder weniger aphonisch. In schweren Fällen — wie im folgenden — kann der Patient im besten Fall einige Konsonanten hervorbringen.

Fall 113. Sigurd S., 8 Jahre. Karsjö, Kirchspiel Järvsö.

Erkrankte am 31. 7. 1913 mit Kopfschmerzen, Mattigkeit und Erbrechen. Am 2. 8. benommen und verlor später am Tage das Sprachvermögen. Temperatur 40,4°. Keine Nackensteife. Die Glieder sind etwas rigid.

3. 8. Antwortet (flüsternd) auf Fragen mit ja und nein, kommt Aufforderungen, sich zu erheben, die Zunge zu zeigen, das Bett zu verlassen u. a. m. nach. Wenn man ihn bittet, so bezeichnet er, aber nur flüsternd, Gegenstände, manche richtig, manche falsch. Man kann dabei seiner Mimik entnehmen, daß er sich nicht an den Versuch heranwagt, sicher er werde mißlingen. Wiederholt fällt er in einen schlafähnlichen Zustand. Patellar- und Bauchdeckenreflexe lebhaft. Der Gang ist spastisch und weicht immer sukzessive nach links ab. Die Aktivität der Muskeln scheint ungestört.

5. 8. Hat an beiden Tagen viel geschlafen. Wenn er wach ist, sieht man schon, daß er bei vollkommenem Bewußtsein ist. Er ist jetzt stumm, hört aber und versucht auszuführen, um was man ihn bittet. Er kann seit gestern kein Wort aussprechen, lispelt aber die Lippen-, Zungengaumen- und Zungenzahnlaute. Die Vokale kann er nicht einmal andeutungsweise hervorbringen (Stimmbandparalyse). Plantarreflex rechts heute erloschen, der Gang hat aber denselben spastischen Typus wie früher. Geht aber heute geradeaus.

8. 8. Seit heute kann der Patient wieder Worte aussprechen, nicht nur lispelnd, sondern mit Stimme. Er ist wach und wohl.

16. 8. Gute und allgemeine Besserung. Gang normal.

Das plötzliche Erkranken mit Fieber, spastischem Gang und Kreisgang, Schmerzen im Kopf, anfangs lebhaften, dann erlöschenden Patellarreflexen

geben ein recht typisches Bild einer einsetzenden Poliomyelitis. Sowohl dadurch, als durch den Verlauf und durch das Auftreten des Falles im Sommer in einer Gegend, in der schon mehrere Poliomyelitisfälle in diesem Jahr aufgetreten waren, dürfte die Diagnose des obigen Falles sichergestellt sein. Der Fall ist somit, nach allem zu schließen, ein Poliomyelitisfall mit einer Stimmbandlähmung als einziges Lähmungssymptom. Ein derartiger Fall dürfte kaum je vorher beschrieben worden sein.

Hat es sich in dem obigen Fall und in einigen der folgenden (Fälle 114 und 115) um doppelseitige Stimmbandlähmungen gehandelt, so zeigen Fälle 116 und 117, daß auch einseitige Stimmbandlähmungen beobachtet worden sind.

Fall 114 s. „Handl.".

Fall 115. Svea H., 10 Monate. Stockholm.

Erkrankte am 4. 9. 1911. Sie liegt mit halb geschlossenen Augen, fast bewußtlos da. Nur der Fußsohlenreflex ist auslösbar. Arme und Beine, besonders letztere, schlaff. Rechter Arm schlaff und unbeweglich. Den linken Arm bewegt sie etwas. Der Kopf fällt auf die Seite, auf welche man die Patientin neigt. Keine Nackensteife.

5. 9. Sie ist etwas wohler. Sie sieht auf und bewegt die Augen. Sie fängt an, zu greinen, sobald man den Kopf nach vorne beugt. Möglicherweise Schwäche des rechten Facialis.

8. 9. Schwitzt viel. Bewegt die Arme etwas mehr. Sie kann nicht schreien, sondern greint nur mit den Gesichtsmuskeln.

13. 9. Etwas lebhafterer Gesichtsausdruck. Geschrei immer noch matt und schwach.

28. 9. Sie schreit wieder ganz gut. Bewegt die Arme gut. Das rechte Bein ganz schlaff. Im linken Bein ein wenig Muskeltonus erhalten. Keine sicheren Haut- und Sehnenreflexe.

Stockholm, Epidemiespital.

Fall 116. Ellen B., 37 Jahre. Överud, Kirchspiel Borgvik.

Erkrankte am 18. 10. 1911 mit Erbrechen. Am folgenden Tag Erbrechen und starke Kopfschmerzen.

21. 10. Lähmung der Schlundmuskulatur. Heiserkeit. Dann Lähmung der Arme.

22. 10. Periodisch wiederkehrender Singultus. Bei der laryngoskopischen Untersuchung wurde eine Parese des rechten Stimmbandschließmuskels konstatiert. Die Patientin starb am selben Tag.

Dr. Leufvén, Grums.

Fall 117. David A., 13 Jahre. Husby.

Erkrankte am 28. 9. 1912 mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Verstopfung und Fieber.

29. 9. Die Sprache ist verwischt.

30. 9. Speisen gehen in die Nase. Schmerzen im Nacken. Spricht durch die Nase. Patellarreflex rechts fast erloschen, links gesteigert. Plantarreflex an beiden Füßen abgeschwächt. Bauchdecken- und Cremasterreflexe herabgesetzt.

3. 10. Er kann essen und nur sehr wenig kommt zurück.

8 10. Spricht und ißt besser. Patellar- und Plantarreflex an beiden Beinen bedeutend herabgesetzt. Bauchdecken- und Cremasterreflex normal. Rachenreflex abgeschwächt.

14. 10. Patellarreflexe gesteigert. Plantarreflexe etwas herabgesetzt.

12. 11. Seit ein paar Tagen ist er heiser. Hals- und Larynxuntersuchungen haben ergeben, daß einerseits das Gaumensegel gelähmt ist, andererseits daß die rechte Hälfte des Larynx bei der Phonation so gut wie unbeweglich ist. Schluckt schlecht, doch geht nichts mehr in die Nase.

23. 11. Spricht und schluckt besser. Gewisse Speisen (Milch, Wasser) gehen immer noch in die Nase. Rachenreflex fast ganz aufgehoben. Die laryngoskopische Untersuchung ergibt dasselbe Bild wie früher. Unerhört starke Salivation.

Dr. Bergquist, Söderköping.

Sprachstörungen bei der Poliomyelitis können sich jedoch auch als Aphasie äußern.

Schon im vorhergehenden habe ich darauf aufmerksam gemacht, daß nicht so selten Patienten plötzlich aufhören, spontan zu sprechen oder auf Fragen

zu antworten, ohne daß man den Eindruck gewinnt, es handle sich um Eigensinn, um ein Nichthören des Kindes oder um eine Bewußtseinsstörung. Da es sich dabei oft um kleine Kinder handelt, ist es sehr schwer, dieses Phänomen näher zu analysieren. Bei einer ganzen Reihe dieser Fälle hat man den Eindruck, es handle sich um eine Aphasie. Kann man das Kind, wie in Fall 118, dazu bringen, durch Gesten zu antworten, so ist leicht, den Zustand als aphatischen zu charakterisieren. Wie immer es sich auch damit verhalten mag, so zeigen die folgenden Fälle (120, 121), wie auch Fall 47 (S. 747), bei denen es sich um ältere Kinder und Erwachsene handelte, ganz klar, daß Aphasie als Teilsymptom bei der Poliomyelitis auftreten kann.

Ähnliche Fälle sind auch schon von anderen Beobachtern erwähnt worden.

Man kann auch nicht leugnen, daß eine Aphasie als einziges oder auffallendstes Symptom einer durch den Poliomyelitisvirus erzeugten Parese auftreten kann. So dürfte es sich bei Fall 122 und 123 verhalten haben. Sowohl die plötzliche Erkrankung unter Fieber und mit einem Teil nervöser Reizsymptome, als das Auftreten des Falles im Spätsommer in einer Gegend, in der die Krankheit epidemisch herrschte, unterstützen die Annahme, es habe sich um eine Poliomyelitisinfektion gehandelt. Ganz sichergestellt dürfte Fall 122 sein. Es traten nämlich gleichzeitig in der Familie zwei typische Poliomyelitisfälle auf. Bemerkenswerterweise fand sich auch bei einem dieser Fälle Verlust der Sprache.

Fall 118. Harry W., 5 Jahre. Stockholm.

Er klagte seit ein paar Tagen über Kopfschmerzen, aber war bis gestern (den 26. 2. 1911) auf. Sein Zustand verschlechterte sich rasch und er ging zu Bett. Er konnte sich nicht auf die Beine stützen. Später am Abend bewußtlos. Er ist ruhig mit Ausnahme von einigen Malen, da er sich im Bett aufgesetzt oder im Körper gezuckt hat.

27. 2. Am ganzen Körper etwas steif. Wenn man ihn auf den Boden stellt, so steht er auf den Zehenspitzen. Er kann nicht ohne Stütze stehen, wohl aber sitzen, doch wackelt er dabei. Er sieht nicht ganz bewußtlos aus. Er folgt mit den Augen einem Gegenstand, den man vor ihm bewegt. Er spricht nicht und gibt auch bei Nadelstichen keinen stärkeren Schmerz zu erkennen (Analgesie?). Linksseitige Facialisparese. Zeitweilig etwas Strabismus. Patellarreflexe und die übrigen Sehnenreflexe sehr lebhaft.

2. 3. In den letzten Tagen bei vollem Bewußtsein. Reicht einem die Hand, wenn man grüßt. Bei der Lumbalpunktion werden 15 ccm einer fast vollständig klaren Flüssigkeit entnommen. (Im Sediment rote Blutkörperchen und spärlich Leukocyten.) Er ist am Abend ganz klar. Es besteht deutliches Unvermögen oder Schwierigkeit zu sprechen. Er versteht jedoch, was man sagt. Er nickt als Antwort mit dem Kopf usw. Nur der untere Ast des linken Facialis ist gelähmt. Keine Schluckbeschwerden (diese bestanden in den ersten Tagen).

4. 3. Immer klares Bewußtsein. Er geht, wenn auch etwas spastisch-ataktisch. Heute mehrmals Erbrechen. Er klagt über Kopfschmerzen.

6. 3. Auch die letzten Tage Erbrechen. Klagt dann und wann über Kopfschmerzen, heute morgen auch über Nackenschmerzen. Der Mund ist immer nach rechts verzogen. (Später.) Hat heute nicht erbrochen. Klagt über Nackenschmerzen. Die unteren Halswirbel und die Weichteile der linken Halsseite sind druckempfindlich. Spricht mehr und besser. Patellarreflexe etwas gesteigert. Kein Fußklonus. Gang unsicher, etwas ataktisch. Steht mit geschlossenen Augen und Füßen etwas unsicher. Normale Muskelstärke in allen Extremitäten.

15. 3. Geht und läuft unbehindert. Frisch und munter. Patellarreflexe bedeutend gesteigert. Wernstedt.

Fall 119. Elsa F., 4 Jahre 11 Monate. Stockholm.

Erkrankte am 7. 6. 1911 mit Erbrechen und Fieber. Am 8. 6. und 9. 6. war sie stundenweise außer Bett. Am 10. 6. bettlägerig, konnte nicht auf den Beinen stehen. Seither hat sie viel geschrieen und über Magenschmerzen geklagt.

11. 6. Stößt ununterbrochen gellende Schreie aus. Spricht nicht. Bei vollem Bewußtsein. Keine Facialisparese. Kaut und schluckt gut, hustet aber kraftlos. Kann nicht ohne Stütze sitzen. In Rückenlage leichte Lordosestellung. Sie kann die Bewegungen des Kopfes nicht beherrschen. Sie bewegt die Arme wenig, Hände und Finger aber gut. Die Beine, besonders das rechte, kraftlos. Patellarreflex rechts erloschen, links andeutungsweise.

17. 6. Bewegt beide Unterarme, Hände und Finger recht gut, kann die Arme aber im Schultergelenk nicht heben. Bewegt beide Beine, das linke anstandslos. Das rechte kann sie nicht ganz anziehen. Sie kann nicht allein sitzen und schreit, wenn man sie aufrichtet. Spricht und ißt unbehindert.

27. 6. Kann beide Beine anziehen (am besten das linke). Bewegt den rechten Fuß schlecht. Patellarreflex links gesteigert, rechts erloschen. Plantarreflexe an beiden Beinen lebhaft. Bauchdecken-, Triceps- und Radialisreflexe normal. Kann nicht allein sitzen. Wenn man sie aufrichtet, klagt sie über Schmerzen „unter den Beinen". Sie wehrt sich dagegen. Bewegt Unterarme und Hände gut, im Schultergelenk schlecht.

Wernstedt.

Fall 120 s. „Handl.".

Fall 121. Maria O., 25 Jahre. Kettilsmåla, Kirchspiel Angerum.

Erkrankte am 27. 10. 1912 mit Erbrechen und Schmerzen im Kopf und Nacken. Lähmung des Sprachvermögens. Sie konnte ihre Umgebung hören und verstehen, aber sich auf keine Art äußern. Später Schlaffheit des linken Armes, so daß sie diesen nicht heben konnte. Dr. Christer-Nilsson, Karlskrona.

Fall 122. Gustaf A., 7 Jahre. Borrås, Kirchspiel Tvååker.

Erkrankte am 18. 7. mit Kopfschmerzen und etwas Nackensteife. Verfiel darauf in einen schlafähnlichen Zustand, der bis zum nächsten Tag anhielt. Dann war das Sprachvermögen verschwunden. Dieser Zustand hielt zwei Tage an, worauf das Fieber verschwand und das Sprachvermögen wiederkehrte. (Am 13. 7. und 15. 7. waren zwei Geschwister des Patienten an typischer Poliomyelitis erkrankt, das erste mit Lähmungen in Armen und Beinen, das zweite mit Lähmung der Beine und Unvermögen zu sprechen.) Dr. Rhodin, Falkenberg.

Fall 123. Alma N., 20 Jahre. Märrgård, Kirchspiel Indals-Liden.

Erkrankte am 8. 9. 1913 mit Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen im ganzen Körper, besonders im Kopf.

11. 9. Benommen. Unvermögen zu sprechen.

12. 9. Afebril. Vollständige Aphasie. Auffassung normal. Kann Fragen schriftlich beantworten. Dr. Tirén, Indals-Liden.

5. Respirationslähmung.

Studiert man die Respirationslähmungen näher, so kann man recht wechselnde Bilder konstatieren. Da die Zentren für die Innervation der Respirationsmuskeln an getrennten Orten liegen (Bulbär-, Cervical- und Dorsalregion), so ist es leicht verständlich, daß die klinischen Bilder verschieden sind, je nachdem, welcher Abschnitt vom Poliomyelitisgift betroffen wird. So kann man, um nur ein Beispiel zu erwähnen, bei einer ganzen Reihe von Fällen finden, daß sich die Respirationslähmung ausschließlich oder anfangs auf die costalen Muskeln oder auf einen bestimmten Teil des Thorax beschränkt. Im Fall 124, (s. „Handl.") wurde anfangs hauptsächlich die rechte Thoraxhälfte und die auxiliaren Respirationsmuskeln derselben Seite gelähmt.

In einem Teil der Fälle findet man ausschließlich das Diaphragma paralysiert. Die übrige Respirationsmuskulatur funktioniert mehr oder weniger tadellos. In anderen Fällen ist die ganze Thoraxmuskulatur so gut wie außer Funktion gesetzt. In wieder anderen Fällen oder in einem späteren Stadium der Krankheit kann man eine fast vollständige Respirationsparalyse finden, oder nur die auxiliären Respirationsmuskeln arbeiten noch, z. B. Fall 145 (S. 797).

In den Fällen, die mit partieller Lähmung beginnen oder in deren Verlauf ein neues Muskelgebiet nach dem anderen (Intercostalmuskeln, Diaphragma, auxiliäre Respirationsmuskeln) von der Lähmung befallen wird, dürfte der pathologische Prozeß hauptsächlich die Kerne im Rückenmark treffen, die diese Muskeln direkt innervieren. Bei ausgebreiteten und schnell einsetzenden Respirationslähmungen, besonders wenn sie sich mit bulbären Symptomen oder Störungen des normalen Atemrhythmus kombinieren, dürfte es sich wohl in den meisten Fällen hauptsächlich um eine Affektion des Respirationszentrums selbst im verlängerten Mark handeln.

Folgende Fälle mögen dem Gesagten als Beispiel dienen:

Fall 124 s. „Handl.“.

Fall 125. Emilia E. N., 8 Jahre. Stockholm.

Erkrankte am 1. 10. 1911 unter den gewöhnlichen Poliomyelitissymptomen. Wurde am 3. 10. in das Epidemiespital von Stockholm aufgenommen.

3. 10. Starke Cyanose, besonders im Gesicht und in Fingern und Zehen. Dyspnoische Respiration von costalem Typus. Das Abdomen wird bei der Respiration eher eingezogen als vorgewölbt (Diaphragmaparese). Sie kann trotz gutem Willen nicht schlucken. Klagt hierüber und über Erbrechen. Patellar- und Achillessehnenreflexe erloschen. Plantarreflexe lebhaft. Babinski links positiv.

Der Zustand verschlechterte sich sehr schnell, langsam erlosch die Respiration. Der Puls wurde unbedeutend, war aber an der Carotis noch einige Zeit zu fühlen, während 1 bis 2 mal in der Minute die Andeutung einer Atembewegung und ein Zucken des linken Mundwinkels zu sehen war. Dann erlosch auch die Herztätigkeit und die Patientin starb kurz nach der Aufnahme. Wernstedt.

Fall 126. Arvid S., 17 Jahre. Stockholm, Laufbursche.

Erkrankte am 5. 10. 1911 unter den gewöhnlichen Poliomyelitissymptomen und wurde in das Epidemiespital aufgenommen. Im Hals, Bauch, Armen und Beinen traten Lähmungen auf.

10. 10. Seit gestern Atembeschwerden. Der obere Teil des Thorax steht vollkommen still, der Kehlkopf bewegt sich auf- und abwärts, die übrigen Halsmuskeln spannen sich nicht an. Keine Einziehung des Jugulums. Der untere Teil des Thorax und das Abdomen buchten sich bei der Inspiration aus. Respiration schnappend und recht oberflächlich. Nasenflügelatmung. Er ist bei voller Besinnung. Stimme schwach. Exitus am selben Tag. Wernstedt.

Wegen des in den meisten Fällen mit Respirationslähmung bis zum Schluß erhaltenen Bewußtseins ist der Tod für die Patienten außerordentlich qualvoll und auch für die Umgebung schrecklich mitanzusehen.

Eine mehr als traurige Erinnerung von einem solchen Krankenbett nimmt derjenige mit, welcher gesehen hat, wie der Kranke, ein kürzlich noch starker und gesunder Mann, nun mit dem klarsten Bewußtsein seines eigenen Zustandes und aller Vorgänge um ihn her liegt und fühlt, wie das Atmen von Augenblick zu Augenblick unmöglicher wird und stöhnend bittet: „Stoßt mir das Messer ins Herz“, — oder welcher, wie ein Kollege berichtet, anhören muß, wie ein Patient stöhnt: „Ich fühle, wie der Faden, der die Atmung und das Herz aufrecht hält, zu reißen beginnt, ja ich fühle, wie ich — lebend sterbe“.

6. Spastische Lähmungen.

Daß das Vorkommen einer gewissen Spastizität besonders zu Beginn der Krankheit keine Seltenheit ist, darauf ist schon hingewiesen worden. In der Mehrzahl der Fälle verschwindet die Spastizität im weiteren Verlauf wieder und statt spastisch werden die Paresen schlaff. Daß aber auch ausgesprochen spastische Paresen als Folge der epidemischen Kinderlähmung auftreten können, ist kaum zu bezweifeln und ist auch schon von anderen hervorgehoben worden. Im Verhältnis zu den schlaffen Paresen sind sie jedoch sehr selten. In dem mir zugänglichen Material finden sich kaum 10 Fälle, bei denen spastische Paresen angegeben sind.

Wegen des großen Interesses, das die Genese dieser Lähmungen verdient, ist es sehr zu beklagen, daß die Erklärungen dieser Fälle sich in der Regel auf die kategorische Angabe beschränken, es sei in dieser oder jener Extremität eine spastische Parese aufgetreten.

In Kürze zusammengefaßt wurden spastische Paresen beobachtet:

a) In drei Fällen in einem Arm und beiden Beinen,
b) in zwei Fällen in beiden Beinen,
c) in einem Fall in beiden Armen,
d) in einem Fall im rechten Arm und rechten Bein und außerdem Aphasie,
e) in einem Fall im linken Beine zusammen mit einer linksseitigen Facialisparese und schlaffer Parese des linken Armes,
f) in einem Fall deutliche Steifheit in den Beugemuskeln der Extremitäten der rechten Seite mit starken Patellarreflexen und Dorsalklonus des rechten Fußes.

In Anbetracht der kurzgefaßten Berichte über die Mehrzahl dieser Fälle kann man nicht mit absoluter Sicherheit entscheiden, ob wirklich Poliomyelitisinfektionen vorgelegen haben. Doch ist zu beachten, daß die meisten dieser Fälle von Ärzten beobachtet wurden, die eine reiche Erfahrung in Poliomyelitis besaßen, und weiter, daß alle Fälle an Orten auftraten, wo Poliomyelitis bei dieser Zeit epidemisch herrschte. Dies macht es wahrscheinlich, daß diese Fälle wirklich den Poliomyelitisfällen zuzurechnen sind. Was den obengenannten Fall mit spastischer Parese beider Arme anlangt, so trat er gleichzeitig mit zwei anderen Fällen in der gleichen Familie auf. Ein anderes Kind der Familie erkrankte nämlich mit schlaffer Parese der Beine und ein Knecht des Hauses unter Abortivsymptomen. Dies unterstützt die Diagnose in noch höherem Maße.

Das Hauptinteresse in der Frage der spastischen Paresen gilt der Lokalisation der Läsion im Nervensystem. Wie hauptsächlich und mit Recht Ed. Müller betont, ist das Vorkommen spastischer Paresen noch kein Beweis für den encephalitischen Charakter der Läsion. Eine Unterbrechung der vom Großhirn absteigenden motorischen Bahnen, an welcher Stelle immer, hat eine spastische Lähmung zur Folge. Aus den pathologisch-anatomischen Befunden aber wissen wir, daß auch die weiße Substanz (einschließlich der Pyramidenbahnen) bei der Poliomyelitis lädiert werden kann. Daher ist auch eine bulbo-spinale Genese der spastischen Paresen möglich.

Dieses Verhalten macht die Frage um die Existenz eines encephalitischen Typus nicht ohne weiteres klar. Es herrschen hierüber auch recht geteilte

Meinungen. Die einen bejahen, die anderen leugnen seine Existenz. Ed. Müller nimmt in dieser Frage eine Mittelstellung ein. Er hält es für ausgeschlossen — ganz seltene Ausnahmen abgerechnet — daß die spastischen Lähmungen ausschließlich oder der Hauptsache nach durch Läsionen der Großhirn-Hemisphären selbst zustande kommen. Er nimmt in der Regel und hauptsächlich Läsionen der weißen Stränge des Bulbus und des Rückenmarkes an. Müller hält es aber nicht für unwahrscheinlich, daß ein kleinerer Teil der Symptome auch durch Schädigung der Großhirn-Hemisphären selbst entsteht. Eine disseminierte Encephalomyelitis sollte somit die pathologisch anatomische Grundlage dieser Fälle sein.

Ich für meinen Teil finde die Ansicht, die das Vorkommen eines auf einer rein encephalitischen Schädigung beruhenden Typus der Poliomyelitis ganz außerhalb der Möglichkeit stellt, nicht auf ganz unzweideutige Tatsachen gegründet. Als Stütze dieser Ansicht gilt hauptsächlich:

1. daß bei der experimentellen Affenpoliomyelitis trotz intracerebraler Infektion sich fast ausnahmslos kein encephalitischer, sondern der gewöhnliche aufsteigende Typus mit schlaffen Paresen ausbildet und
2. daß die encephalitischen Prozesse, die bei der Obduktion von an Poliomyelitis Gestorbenen festgestellt wurden, unbedeutend waren.

Bei der Beurteilung dieser Frage muß man sich vor Augen halten, daß der Poliomyelitisvirus — wie von allen Beobachtern hervorgehoben wird — eine Vorliebe zeigt, zuerst die Rumpf- und Extremitätenmuskulatur zu befallen, sich also hauptsächlich in der grauen Substanz des Rückenmarks, besonders in der Intumescentia lumbalis und von da ascendierend zu lokalisieren.

Daß sich bei der Affenpoliomyelitis, trotz intracerebraler Infektion fast ausnahmslos spino-bulbäre Typen zeigen, berechtigt meiner Ansicht zu keinem anderen Schluß, als eben demjenigen, daß das Poliomyelitisgift eine besonders starke Affinität zur Lumbalanschwellung und eine größere zur grauen Substanz des Rückenmarkes als zu der des Gehirns besitzt.

Auf Grund der stärkeren Affinität des Giftes zum Rückenmark und insbesondere zur Lumbalintumescenz lokalisiert sich der Prozeß zuerst dort, trifft aber dabei auf seinem Wege zum Großhirn zuerst die für die Respiration wichtigen Nervenkerne und Centra des Rücken- und verlängerten Markes und macht durch Respirationslähmung dem Leben ein Ende, bevor der Prozeß noch Zeit gehabt hat, das weniger empfängliche Großhirn in ausgedehnterem Maße anzugreifen. Daß bei der Sektion von Fällen, die schon klinisch keine Anzeichen encephalitischer Prozesse gezeigt haben, auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Großhirnhemisphären minimal sind, kann somit nicht wundernehmen. Daß trotzdem encephalitische Prozesse gefunden wurden, schließt nicht aus, ja macht es sogar wahrscheinlich, daß sich weitgehendere Veränderungen am Großhirn entwickelt hätten, wäre nicht aus den genannten Gründen der Tod eingetreten. Bei der kleinen Anzahl von Fällen mit encephalitisähnlichen Lähmungen, welche bisher zur Sektion kamen und bei denen die Annahme einer epidemischen Kinderlähmung als Ursache wohlbegründet erscheint (s. u. a. Harbitz und Scheel), waren die encephalitischen Veränderungen viel ausgebreiteter und schon mit freiem Auge wahrnehmbar.

Weiterhin möge noch betont sein, daß bei Fällen mit klinisch ganz sicheren Zeichen encephalitischer Prozesse auch unzweifelhafte Symptome von Poliomyelitis aufgetreten sind.

Hierher gehören die schon genannten Fälle mit aphatischen Störungen. Canestrini beobachtete einen Fall mit Symptomen, die auf eine supranucleäre Läsion deuteten. Er teilt nämlich einen Fall mit, bei dem u. a. die Unmöglichkeit bestand, das Facialisgebiet und die Bulbi willkürlich zu bewegen. Dagegen traten reflektorische und im Affekt mimische und Augenbewegungen auf. Dies beweist, daß die Läsion oberhalb der basalen Ganglien und nicht in diesen und auch nicht in den Nervenkernen der betreffenden Muskeln lag. Auch die schon genannten choreatischen Symptome dürften auf einer Läsion oberhalb der Kranialnervenkerne beruhen.

Batten erwähnt einen Fall von etwas anderem Charakter. Hier trat bei einem 10 Monate alten Kind nach akutem Erkranken mit Konvulsionen eine linksseitige, aber schlaffe Lähmung auf. Es entwickelten sich jedoch atetotische Bewegungen der linken Hand und unfreiwillige Bewegungen der linken Gesichtshälfte. Als Grund für die Symptome an der Hand und im Gesicht wurde eine cerebrale Affektion, als Grund für die Lähmung des Beines ein spinaler Prozeß angenommen.

Medin beschreibt einen Fall mit linksseitiger Extremitätenparese und konvergentem Strabismus. Im linken Ellenbogengelenk zeigte sich eine vorübergehende Contractur. Außerdem atetotische Bewegungen in den Fingern und Zehen der linken Seite.

Ein Fall mit Atetose-Bewegungen findet sich auch in meinem eigenen Material (s. Fall 127, „Handl.").

Wenn das Vorkommen auch klinisch sichergestellter encephalitischer Prozesse als Grundlage gewisser Motilitätsstörungen somit außer Frage ist, so muß man doch betonen, daß sie sehr selten sind. Das häufigste dieser Symptome ist die Aphasie. In dem mir zugänglichen Material findet sich Aphasie in mehr als 10 Fällen.

Was die spastischen Pareseformen anlangt, so scheint es mir beachtenswert, daß die für eine Encephalitis typischen spastischen Hemiparesen bei dem encephalitischen Typus der epidemischen Kinderlähmung ganz außerordentlich selten sind. Die spastischen Paresen, die im Verlauf dieser Krankheit auftreten, sind nämlich meist doppelseitig. Dasselbe geht aus den hier wiedergegebenen Zusammenstellungen meines eigenen Materials hervor.

Was die nähere Diagnose bei den einzelnen Fällen anlangt, so muß man, wie schon erwähnt, beachten, daß eine spastische Parese an und für sich noch nicht zu dem Schlußsatz berechtigt, sie sei encephalitischer Natur. In der Mehrzahl der Fälle mit spastischen Paresen wird einem die Entscheidung — abgesehen von der manchmal nicht ganz sicheren Annahme, daß überhaupt eine Poliomyelitisinfektion vorliegt — ob es sich um eine encephalitische oder nur encephalitisähnliche Lähmung handelt, sehr schwer. Dies gilt auch von den bisher in der Literatur erwähnten Fällen, die zusammen mit typischen, von schlaffen Lähmungen begleiteten Poliomyelitisfällen in derselben Familie auftraten (Bucelli, Hoffman, Möbius, Pasteur, Spieler) oder von solchen, bei denen sich spastische und schlaffe Paresen bei derselben Person kombinierten (Calabrese, Krause, Negro, Neurath, Marie, Oppenheim, Zappert, Williams).

Unter den mir zur Verfügung stehenden Fällen findet sich einer, dessen klinisches Bild ihm eine Stellung, als einem wirklich der Hauptsache nach encephalitischen, zuzusichern scheint. Bei diesem Falle trat nämlich, wie die folgende Krankengeschichte zeigt, gleichzeitig mit einer motorischen Aphasie eine spastische Lähmung des rechten Armes und, wie es scheint, in der ersten Zeit auch des rechten Beines auf[1]).

Es ist klar, daß bei diesem Fall die Wahrscheinlichkeit groß ist, die — nach allem zu beurteilen — spastische Hemiparese sei die Folge einer ausgebreiteten Schädigung der linken Hemisphäre. In dieser Hemisphäre muß ja, wie die Aphasie zeigt, eine Läsion in dem Gebiet vorgelegen haben, das an die Zentren für die rechte obere Extremität grenzt. Für die Diagnose Poliomyelitis spricht das Vorkommen des Falles in einer Gegend, in der in diesem Jahr zahlreiche Poliomyelitisfälle vom gewöhnlichen Typus aufgetreten waren. Es blieb übrigens die für die Poliomyelitis so typische Peroneuslähmung zurück.

Fall 128. Ruth J., 8 Jahre. Vekerum, Kirchspiel Mörrum.

Erkrankte am 28. 10. 1911 mit Fieber (40°) und Zuckungen im rechten Arm und Bein. Wurde am 29. 10. in das Spital von Asarum aufgenommen und hierbei festgestellt: Temperatur 38,8°. Rechtes Bein paralytisch mit intensiv gesteigerten Reflexen. Spastische Parese des rechten Armes. Aphasie. Benommen und verwirrt.

1. 11. Temperatur 37,6°. Zuckungen im rechten Arm. Rechtes Bein paralytisch. Reflexe lebhaft. Sie spricht. Gegenstände bezeichnet sie aber falsch.

4. 11. Temperatur 37,1°. Das rechte Bein ist in allen Richtungen träge aktiv beweglich. Im rechten Arm rigide aktive Beweglichkeit. Benommen.

5. 11. Sie kann stehen. Minimale Zuckungen im rechten Arm. Bezeichnet Gegenstände richtig.

8. 11. Temperatur 37,4°. Benommen, Reflexe normal. Bewegt die Extremitäten der rechten Seite träge in allen Richtungen.

24. 11. Seit dem 8. 11. nichts Besonderes.

20. 12. Immer noch sehr still, aber nicht mehr benommen. Sie reagiert normal auf Ansprache, antwortet richtig, aber einsilbig. Geht jetzt ganz gut. Der rechte Fuß nach außen rotiert. Sie hebt dieses Bein beim Gehen. Dies beruht auf einer restierenden unbedeutenden Peroneusparese. In den übrigen Gelenken oder Muskeln der Extremitäten der rechten Seite keine Herabsetzung der groben Kraft. Passive Beweglichkeit überall normal. Reflexe und Sensibilität normal.

5. 1. 1912. In letzter Zeit lebhafter. Spielt wie die anderen Kinder und antwortet schnell und klar auf Fragen. Geht und läuft besser. Der rechte Fuß nach außen rotiert und der Gang etwas ataktisch-paretisch. Unbedeutende Ataxie und Parese auch im rechten Arm und rechter Hand nachweisbar.

Dr. Lagerstedt, Karlshamn.

Ein Fall, der mit dem genannten in sehr guter Übereinstimmung steht, wird von Williams beschrieben. Er hatte Gelegenheit, ein 11jähriges Kind zu untersuchen, das im Alter von 5 Jahren ebenfalls von einer rechtsseitigen Hemiplegie mit Aphasie befallen worden war. Bei der Untersuchung zeigte das Kind eine spastische Parese des rechten Armes, normale Patellarreflexe, aber Degenerationsreaktion des Peroneus und Atrophie des rechten Beines.

Neurath beobachtete zwei Fälle, bei denen sich Verlust des Sprachvermögens mit spastischen Lähmungen kombinierte. Der eine betraf ein 16jähr. Mädchen, welches mit sechs Jahren mit Lähmung des rechten Armes und linken

---

[1]) Aus den Aufzeichnungen geht nicht mit unbedingter Sicherheit hervor, daß die Lähmung des rechten Beines auch spastischer Natur war. Die „intensiv gesteigerten" Reflexe und die „träge aktive Beweglichkeit" scheinen aber dafür zu sprechen. Das Mädchen ist tot, eine Nachuntersuchung daher nicht möglich.

Beines, Verlust des Sprachvermögens und Urinretention erkrankte. Zwei Jahre später wurde sie „angeblich" auch im rechten Beine lahm. Bei der Nachuntersuchung wurde eine rechtsseitige Facialisparese, spastisch - paretische Symptome im rechten Arm und Bein und eine schlaffe Parese des linken Beines konstatiert.

Im anderen Fall handelte es sich um ein dreijähriges Mädchen. Dieses erkrankte an Pneumonie und Krämpfen und verlor für 17 Tage das Sprachvermögen, auch traten spastische Symptome im rechten Arm und Bein auf. Das linke Bein dagegen wurde schlaff paretisch.

Das, wenn auch sehr seltene, Vorkommen einer encephalitischen und nicht nur encephalitisähnlichen Form erscheint mir somit nicht unwahrscheinlich und das Vorkommen motorischer Defekte auf encephalitischer Grundlage außer Zweifel gestellt.

Der Nachweis des Poliomyelitisvirus auf den Schleimhäuten eines unter dem Bilde der infantilen Cerebrallähmung erkrankten und noch mehr der Nachweis des Poliomyelitisvirus im Hirn solcher, zur Sektion gelangter Fälle würde die Aufstellung eines encephalitischen Typus bei der Poliomyelitis eine feste Grundlage geben. Die bisher gewonnenen klinisch-epidemiologischen und pathologisch-anatomischen Stützen hierfür können kaum als beweisend angesehen werden.

Es wäre somit sehr wünschenswert, wenn an Fällen mit encephalitisähnlichen Lähmungen, die während einer Poliomyelitisepidemie auftreten, bei denen die Diagnose epidemische Kinderlähmung also nicht ausgeschlossen werden kann, genaue Untersuchungen in dieser Richtung angestellt würden.

Das einzige, was ich in der Literatur über derartige Untersuchungen finden konnte, wird von Krause erwähnt. In seinem Beitrag zu der deutschen Ausgabe des Berichtes des New Yorker Komitees über die Epidemie in New York 1907 erwähnt Krause, daß er im Jahre 1909 in Wetter bei Hagen „einen sicheren zu Tode führenden Fall von Encephalitis" beobachtete. Durch Injektion des Liquor cerebrospinalis von diesem Fall (auf Kaninchen und Affen) „ergab sich zweifellos das Vorhandensein des Poliomyelitis-Virus". Näheres über das Krankheitsbild oder den experimentellen Versuch ist nicht angegeben.

Es läßt sich denken, daß man auf serologischem Wege mehr Klarheit über die Natur solcher Fälle erhalten könnte, und dies auch lange nach Abschluß des akuten Stadiums. Dabei ist aber zu bedenken, daß durch die sicherlich sehr große Anzahl der Abortivfälle nach und nach eine weitgehende Immunisierung der ganzen Bevölkerung vor sich geht (s. darüber eine folgende Arbeit). Dem Vorhandensein spezifischer Antikörper im Serum eines Patienten, welcher Lähmungen von encephalitischem Charakter durchgemacht hat, kann folglich nur dann Beweiskraft zugestanden werden, wenn die Abwesenheit der Antikörper knapp vor der Erkrankung und ihre Anwesenheit knapp nach der durchgemachten Erkrankung konstatiert worden ist. Die bisher publizierten Untersuchungen in dieser Richtung (Andersson und Frost) werden dieser Forderung nicht gerecht und doch muß sie in allen Fällen gestellt werden, bei denen serologische Methoden zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden. Die serologische Methode kann also nur unter besonders günstigen Verhältnissen einwandfrei Beweise liefern.

4. Das Vorkommen der Lähmungen in den verschiedenen Körpersegmenten.

Von allen Lähmungen kommt die der Beine am häufigsten vor. Dies ist eine Erfahrung, die man überall dort gewonnen hat, wo Zusammenstellungen über die Lokalisation der Lähmungen gemacht wurden. Über die Frequenz

der Lähmungen in den übrigen Körperteilen wechseln die Ansichten. Die meisten halten die Lähmungen der oberen Extremitäten für die zweit häufigsten. Wieder andere, wie Ed. Müller, fanden die Rumpflähmungen häufiger[1]).

Nach gewissen Statistiken sind die Lähmungen im Gebiet der Kranialnerven äußerst selten, nach anderen wieder kommen sie zwar seltener vor wie die Lähmungen in den übrigen Körpersegmenten, sind aber kein Ausnahmsbefund.

Bei der Beurteilung solcher Zusammenstellungen, die — wie auch die von mir weiterhin mitgeteilten — meist das Resultat einer Sammelforschung sind, muß man bedenken, daß gewisse Lähmungen, wie die Extremitätenlähmungen, besonders auffallend und leicht nachweisbar sind. Andere wieder sind nicht so in die Augen fallend und erst durch umständliche Untersuchungen nachweisbar. Es ist somit außer Zweifel, daß die Extremitätenlähmungen weniger leicht übersehen werden, wie die in anderen Körpersegmenten.

In der folgenden Tabelle findet man eine Zusammenstellung der Fälle je nach der Lokalisation der Lähmungen in den verschiedenen Körpersegmenten. In den verschiedenen Kolonnen findet sich die Zusammenstellung 1. aller mir zu Gebote stehenden Fälle, 2. einer Anzahl Fälle aus den größeren Krankenhäusern des Landes, 3. der Fälle aus den Stockholmer Krankenhäusern, 4. der Fälle, die im Kronprinzessin-Lovisa-Spital die ganze Zeit über von mir selbst beobachtet wurden.

Tabelle VIII (X).

Übersicht über die Paresen im Hinblick auf ihre Verteilung auf die verschiedenen Körpersegmente.

Lokalisation der Paresen	Ganzes Material (5 748 Fälle)		639 Krankenhausfälle		257 Krankenhausfälle in Stockholm		35 Fälle aus dem Kronprinzessin-Lovisa-Spital	
	Anzahl	% aller Fälle	Anzahl	% aller Fälle	Anzahl	% aller Fälle	Anzahl	% aller Fälle
Kranialnerven-Paresen	767	13,3	116	18,2	64	24,9	12	34,3
Hals- und Nacken-Paresen	333	5,8	90	14,2	53	20,6	10	28,6
Rumpf-Paresen	1601	27,8	141	30,8	57	30,0	17	48,6
Arm-Paresen	2372	41,3	258	40,4	106	47,5	22	62,9
Bein-Paresen	4519	78,6	492	77,0	186	80,5	25	71,4

Aus der Tabelle geht deutlich hervor, daß unter den Fällen aus den großen Krankenhäusern, und diese liefern die genauesten Untersuchungen, mehr Rumpf-, Kopf- und Halslähmungen sich vorfinden als den Werten aus der Gesamtmenge der Fälle entspricht. Im großen ganzen weichen die Ergebnisse aber nur unbedeutend voneinander ab. In allen Kolonnen sind die Extremitätenlähmungen häufiger als die des Rumpfes, des Halses oder Kopfes. Überall sind Halslähmungen die am seltensten konstatierten. Auf dieses umfassende Material gestützt, bin ich geneigt anzunehmen, daß der Frequenz nach die Beinlähmungen vorangehen und erst dann die Arm- und schließlich die Rumpflähmungen folgen. Hierbei habe ich alle tödlichen Fälle

[1]) Zu dieser Gruppe rechnet Müller auch die Halsmuskellähmungen.

als die Folge einer Respirationslähmung angesehen und folglich zu den Rumpfmuskellähmungen gerechnet.

Seltener als die genannten Lähmungen sind die Lähmungen der Hals- und Kopfmuskel. Doch sind auch sie kein Ausnahmsbefund. So konnte ich bei dem Material aus dem Kronprinzessin-Lovisa-Spital in gut $^1/_4$ der Fälle Halsmuskellähmungen und in gut $^1/_3$ der Fälle Lähmung der Kranialnerven beobachten.

Charakteristisch für die encephalitischen Lähmungen ist ja ihr Auftreten als Hemiplegie. Aber auch bei den Poliomyelitislähmungen spinalen Ursprunges findet man eine Tendenz zu Hemiplegien. Von 370 Fällen mit Lähmungen eines Armes oder eines Beines zeigten 72,4% (s. Tab. IX), oder wenn man die mit unbekannter Lokalisation nicht mitrechnet, 75,7%, also gut $^3/_4$ aller Fälle Hemiplegien. Nur in rund $^1/_4$ aller Fälle waren die Lähmungen gekreuzt. Dabei wurden die Extremitäten der rechten Seite etwas öfter befallen als die der linken. Auf 145 (39,2%) rechtsseitige kommen 123 (34,7%) linksseitige Hemiplegien. Der Unterschied ist somit kein bedeutender.

Tabelle IX (XI).

Zusammenstellung von 370 Poliomyelitisfällen mit Lähmungen eines Armes oder eines Beine .

Fälle	r. Arm r. Bein		l. Arm l. Bein		Summe der Hemiplegien		r. Arm l. Bein		l. Arm r. Bein		Summe der gekreuzten Lähmungen		Unbekannte Lokalisation		Summe der Fälle
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Sämtliche Fälle . .	145	39,2	123	34,7	268	72,4	39	10,5	47	11,3	86	23,2	16	4,3	370
Davon gestorben .	20		16		36		3		2		5		1		42

Daß die rechte Seite nicht besonders disponiert ist, geht auch daraus hervor, daß in einer Zusammenstellung aller rechts- und linksseitigen Lähmungen der Arme und Beine die Anzahl der auf jede Seite entfallenden Lähmungen ungefähr gleich ist (s. Tab. X). 47,8 resp. 47,6% rechtsseitiger Arm- resp. Beinlähmungen stehen 44,5% linksseitiger gegenüber. Am geringsten ist die Differenz bei den isolierten Lähmungen. Von den isolierten Beinlähmungen entfällt fast genau die gleiche Anzahl auf die rechte wie auf die linke Seite.

Dieses Resultat ist beachtenswert, da eine Anzahl Verfasser, wie Zappert und die New York Komitee 1907 ein starkes Übergewicht der linksseitigen Lähmungen fanden. Das umfassende Material aus der 2. großen Epidemie in Schweden, das dieser Zusammenstellung zugrunde liegt, spricht indessen unbedingt dafür, daß eine besondere Disposition für linksseitige Extremitätenlähmungen nicht vorliegt.

Für die Extremitätenlähmungen gilt übrigens, daß die Lähmungen eines Beines seltener sind als die Lähmung beider Beine (s. Tab. X). Während von allen Beinlähmungen nur 35,9% einseitig sind, ist fast die doppelte Menge,

64,1%, doppelseitig. Bei der Lähmung der Arme scheint es sich umgekehrt zu verhalten. Hier betragen die einseitigen Lähmungen 55,5%, über 11% mehr als die doppelseitigen Armlähmungen.

Tabelle X (XII).

Übersicht über die Verteilung der Lähmungen auf die Extremitäten.

Paresen in der	Einseitige Lähmungen								Doppelseitige Lähmungen		Summe der Fälle
	rechts		links		unbekannt welche Seite		Summe einseitiger Lähmungen				
	Anzahl	%aller einseitigen Fälle	Anzahl	%aller einseitigen Fälle	Anzahl	%aller einseitigen Fälle	Anzahl	% aller Fälle	Anzahl	% aller Fälle	
Oberen Extremität . . .	620	47,8	576	44,5	100	7,7	1 296	55,5	1 039	44,5	2 335
davon											
a) isoliert . .	239	47,1	226	44,6	42	8,3	507	81,4	116	18.6	623
b) kombiniert	381	48,3	350	44,4	58	7,2	789	46,1	923	53,9	1 712
Unteren Extremität . .	753	47,6	703	44,5	126	7,9	1 582	35,9	2 827	64,1	4 409
davon											
a) isoliert . .	458	45,6	454	45,2	93	9,2	1 005	42,5	1 357	57,5	2 362
b) kombiniert	295	51,1	249	43,2	33	5,7	577	28,2	1 470	71,8	2 047

Tabelle XI zeigt die Verteilung der Lähmungen auf die einzelnen Kranialnerven. Daraus geht hervor, daß die Facialislähmungen am häufigsten vorkommen. Als nächst häufigste folgen die Schlundlähmungen. Aber fast ebenso oft beobachtet man Augenmuskellähmungen. Zungen- und Sprachlähmungen (hierzu gehören größtenteils Zungen- und Stimmbandlähmungen) sind etwas seltener. Viel seltener als alle anderen werden die Kaumuskeln befallen.

Tabelle XI (XIII).

Übersicht über die Verteilung der Lähmungen auf die von Hirnnerven innervierten Muskeln.

Lokalisation der Paresen	Ganzes Material (767 Fälle)		116 Fälle aus Krankenhäusern		64 Krankenhausfälle aus Stockholm	
	Anzahl	% aller Fälle	Anzahl	% aller Fälle	Anzahl	% aller Fälle
Augenmuskellähmungen	231	30,1	27	23,2	17	26,6
Facialismuskellähmungen	314	40,9	55	47,0	39	60,9
Schlundmuskellähmungen	245	31,9	32	27,5	18	28,1
Zungenmuskellähmungen	43	5,6	3	2,5	3	4,7
Sprachmuskelähmungen	121	15,8	26	22,4	9	14,1
Kaumuskellähmungen	22	2,9	1	0,8	1	1,6

Sehr oft kommt es vor, daß die Lähmungen bei der Poliomyelitis an den Beinen beginnen. Breiten sie sich weiter aus, so müssen höher gelegene Rückenmarksabschnitte ergriffen werden. Dieses Fortschreiten hat zur Folge, daß die Lähmungen den wohlbekannten Typus der aufsteigenden Landryschen Paralyse annehmen. Ein beträchtlicher Teil der Fälle verläuft jedoch anders. Die Lähmungen können in jedem beliebigen Körpersegment oder in mehreren gleichzeitig einsetzen. Sie können bei ihrem Fortschreiten nach aufwärts oder abwärts, oder nur nach abwärts steigen. Nicht sehr selten dehnen sich jedoch die Lähmungen nicht auf das nächstbenachbarte Gebiet aus, sondern ergreifen ein fernab liegendes Körpersegment. So können sie das dem erstbefallenen Gebiet benachbarte überhaupt nicht oder erst spät erreichen. Man findet daher oft ein unregelmäßiges, sprunghaftes Umsichgreifen der Lähmungen.

IX. Übrige Symptome.

Im Verlauf der Poliomyelitis treten nicht selten auch Symptome von seiten anderer Organe, nicht nur Symptome des Nervensystems in den Vordergrund.

Die Krankheit setzt oft mit einem mehr oder weniger heftigen Schnupfen oder einer Bronchitis ein. Einige von mir beobachtete Fälle erkrankten gleichzeitig an Pneumonie.

Nicht selten findet man eine initiale Angina. Als typisch für diese wird manchmal eine starke Rötung des Rachens ohne Belag angesehen. Neustädter beschreibt ein anderes Aussehen als für die Poliomyelitis charakteristisch. Es soll sich vorfinden eine: „somewhat anemic, glistening oedematous condition of the nasopharyngeal mucosa, with serous, frothy transudate, analogous to the oedematous swelling of the cord, that we see upon autopsy". In den Fällen, die ich selbst beobachtet habe, zeigte die Angina kaum ein charakteristisches Bild. Oft sieht man Pfröpfe und Belege.

Manchmal, und dies nicht allzu selten, verleihen Erscheinungen von seiten des Digestionstraktes dem Symptomenkomplex ein bestimmtes Gepräge. So ist Erbrechen, besonders zu Beginn der Erkrankung gar nicht selten. Oft beobachtet man auch Durchfälle.

Käme, wie es scheint, der Poliomyelitisvirus regelmäßig in Mund, Nase, Rachen und Darm vor, so könnte man die genannten Symptome als Wirkungen des Poliomyelitisvirus betrachten. Es läßt sich aber darüber streiten, ob diese Symptome nicht viel eher als Komplikationen zu betrachten sind.

Besonders was die Symptome von seiten des Digestionsapparates anlangt, scheint es mir näherliegend die Diarrhöen als einfache Komplikationen zu betrachten. Wären sie direkt durch den Poliomyelitisvirus bewirkt, so könnte man kaum erwarten, den Virus im Darmkanal vorzufinden, wenn keine Reizsymptome von dort vorliegen. So scheint es sich aber nicht zu verhalten. Unter den von Kling, Pettersson und Wernstedt untersuchten Fällen finden sich nämlich solche mit Verstopfung und doch konnte in der Darmspülflüssigkeit — ja sogar in einem Teil der Fälle nur in dieser und nicht in der Spülflüssigkeit aus Mund und Nase — Poliomyelitisvirus nachgewiesen werden.

Es ist auch bemerkenswert, daß bei gewissen Epidemien in einer bestimmten Gegend die Krankheit mit Diarrhöen auftritt, während im Verlauf derselben

Epidemie in einer Nachbargegend überhaupt keine Symptome vom Darm erscheinen. Ja es kann sogar eine ausgesprochene Verstopfung herrschen. Darauf wurde schon von Ed. Müller anläßlich der 1909 in Hessen-Nassau und Westfalen ausgebrochenen Epidemie hingewiesen. Obwohl beide Epidemien nur als Ausläufer ein und derselben Epidemie angesehen werden können, herrschte doch in Westfalen bei $^2/_3$ der Erkrankten Diarrhöe, während sie in Hessen-Nassau nur sehr selten auftrat.

Gleiches wird auch von den großen Epidemien in Schweden berichtet. In einem Krankheitsherd oder in einem seiner Teile verläuft die Krankheit in fast allen Fällen mit Diarrhöe. In benachbarten Herden oder deren Teilen zeigt sich kein einziges Reizsymptom des Darmes, ja es tritt sogar eine mehr oder weniger ausgesprochene Obstipation auf.

Man muß auch bedenken, daß die Epidemien hauptsächlich im Sommer und Herbst herrschen, also zu Zeiten, da sich Diarrhöefälle zu häufen pflegen, ja sogar eine epidemische Ausbreitung gewinnen können. Unter diesen Verhältnissen scheint es mir wahrscheinlicher, daß wir es mit ganz gewöhnlichen Sommerdiarrhöen zu tun haben, die mit der Poliomyelitisinfektion zusammenfallen oder dieser vielleicht sogar die Eintrittspforten öffnen. Wie dem auch sein mag, so sind gastrointestinale Symptome nichts für die Krankheit Charakteristisches. Dies gilt auch für die schon erwähnten katarrhalischen Zustände des Respirationstraktes.

Auch verschiedene Hautausschläge sind als Begleiter der Poliomyelitis beschrieben worden. Derartige Fälle finde ich auch in meinem eigenen Material. Einmal war es ein mehr oder weniger ausgebreitetes Erythem, ein anderes Mal ein fleckiger, papulöser Ausschlag. Aber auch diese Symptome sind für die epidemische Kinderlähmung nicht eigentlich charakteristisch. Dies sind übrigens ziemlich seltene Erscheinungen. Die von Canestrini beschriebene Hautschuppung habe ich selbst kein einziges Mal beobachtet, dagegen scheint sie bei den von Dr. Lundborg beobachteten Fällen 129—130 (s. „Handl.“) vorgelegen zu haben.

In einigen Fällen wurde das Vorkommen von Herpes labialis beobachtet.

Wie eine ganze Reihe von Beispielen aus der Literatur beweisen, entwickelt sich die Poliomyelitis manchmal während oder nach Ablauf einer der exanthematischen Krankheiten. Auch unter den Fällen meines eigenen Materials finden sich solche, bei denen sich die Poliomyelitis nach einem Scharlach, nach Morbillen oder einer Pertussis entwickelt hat. In einigen Fällen entwickelte sich die Poliomyelitis nach einem Erythema nodosum, in einem anderen Fall gleichzeitig mit einem Ikterus. Auch in diesen Fällen liegt es nahe zu vermuten, diese Krankheiten haben der Poliomyelitisinfektion die Pforten geöffnet.

Schließlich will ich noch darauf hinweisen, daß in einigen Fällen auch Gelenkschwellungen auftraten. In der Mehrzahl dieser Fälle traten intensive, auf die Gelenke lokalisierte Schmerzen auf. Wenn kein Gelenkserguß folgt, ist die Deutung solcher Symptome nicht immer leicht.

Die Nieren scheint die Krankheit selten zu affizieren. Die Schädigung beschränkt sich meist auf eine leichtere Albuminurie während des febrilen Stadiums.

Hier möchte ich auch noch erwähnen, daß in einigen Fällen Glykosurie beobachtet wurde. In Huskvarna beobachtete Dr. Hjorton einen derartigen Fall. In einem anderen Fall fand Dr. Kling in einem bei der Obduktion entnommenen Urin 4,5 % Zucker [1]).

Es liegt wohl am nächsten, die Ursache für die Glykosurie in Veränderungen des zentralen Nervensystems zu suchen. Da das Respirationszentrum so oft betroffen wird, so sieht man, daß die Umgebung des 4. Ventrikels oft in Mitleidenschaft gezogen wird. Bekanntlich kann man Glykosurie experimentell durch einen Stich in dieser Region (Zuckerstich) hervorrufen. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß auch andere Läsionen dieses Gebietes, eventuell ein dort lokalisierter poliomyelitischer Prozeß, Glykosurie erzeugen. Vielleicht würden dahingehende Untersuchungen zeigen, daß Glykosurie in den Fällen von Poliomyelitis mit Respirationslähmung gar nicht so selten ist.

In einigen Fällen zeigten sich Störungen des feineren Zirkulations- und Sekretionsmechanismus. So tritt manchmal eine starke Schweißabsonderung auf. Der folgende Fall (131) ist besonders interessant, weil sich bei ihm die Schweißabsonderung der Hauptsache nach auf eine Körperhälfte beschränkte. Im Anschluß daran möchte ich noch erwähnen, daß Peabody, Draper und Dochez einen Fall beobachteten, bei dem die Schweißabsonderung: „was sharply limited to the left half of the face".

Fall 131. Ebba H., 1 Jahr 7 Monate. Murjek, Kirchspiel Jockmock.

Hustete seit einigen Wochen. Während der letzten Tage hatte sich der Husten gebessert, als sich der Zustand des Kindes am 19. 9. 1912 plötzlich verschlechterte. Man beobachtete eine auf die linke Körperhälfte beschränkte lebhafte Schweißabsonderung, während auf der rechten Seite nur wenig Schweiß ausbrach. „Das Gesicht wurde abwechselnd rot und blaß."

20. 9. Vollständige Lähmung des rechten Beines und rechten Fußes. In diesen Tagen starker Husten. Dabei traten Zuckungen in den Armen auf (Angabe der Eltern).

24. 9. Der rechte Fuß und Unterschenkel vollständig gelähmt. Alle Schenkelmuskeln, mit Ausnahme der Adductoren, gelähmt und auch diese arbeiten nicht mit voller Kraft. Die Reflexe des rechten Beines erloschen. Sensibilität ungestört. Der Husten ist krampfhaft, anfallsweise, lange anhaltend und mit Erbrechen endigend.

Dr. Werner, Jockmock.

In diesem Fall ist von einer abwechselnden Röte und Blässe des Gesichtes die Rede. In anderen Fällen zeigt sich ein ausgesprochener Dermographismus oder, wie in Fall 132 (s. „Handl."), eine reflektorische Hyperämie schon bei der leichtesten Berührung („Taches Trousseau").

Bei einigen Fällen wird erwähnt, daß eine reichliche Salivation bestand. Da bei diesen Fällen (s. z. B. Fall 117 S. 773) auch gleichzeitig eine Schlundlähmung vorlag, so war die gesteigerte Sekretion vielleicht nur eine scheinbare. In einem anderen Fall, der ohne Schlundlähmung verlief, wird angegeben, der Patient habe „unaufhörlich spucken" müssen. Vielleicht hat hier wirklich eine Hypersekretion der Speicheldrüsen bestanden. Derselbe Patient soll außerdem „kolossal geschwitzt" haben. Auch in der Krankengeschichte des Falles 133 (s. „Handl.") wird eine reichliche Salivation erwähnt.

[1]) Kling teilt einen von Fries und Wernstedt beobachteten Fall mit diabetesähnlichen Symptomen mit. Bei der von Kling vorgenommenen Obduktion fanden sich im Zentralnervensystem Veränderungen, die an diejenigen bei epidemischer Kinderlähmung erinnerten. Von diesem Fall gelang es nicht experimentell Poliomyelitis auf Affen zu übertragen.

In einigen wenigen Fällen wurde beobachtet, daß die Krankheit mit Nasenbluten einsetzte. Fall 133 (s. „Handl.“) ist ein solcher.

X. Verlauf.

In der Literatur über frühere Kinderlähmungsepidemien findet man nicht selten die Angabe, daß sich die Krankheit ohne weitere Vorzeichen durch das unerwartete Eintreten von Lähmungen manifestiert habe. Der Patient soll am Abend noch gesund zu Bett gegangen sein. Man fand dieses Verhalten für die Krankheit so charakteristisch, daß sie den Namen „paralysis in the morning“ erhielt. Es handelt sich dabei meist um kleine Kinder. Die Vermutung scheint daher berechtigt, daß in den meisten Fällen schon einige Tage vor den Lähmungen wohl Unpäßlichkeiten bestanden, die aber von den Angehörigen nicht bemerkt wurden.

Daß aber wirklich Fälle vorkommen, bei denen keine, für den Patienten oder seine Umgebung wahrnehmbare Symptome den Lähmungen vorausgehen oder Lähmungen fast gleichzeitig mit den anderen Symptomen sich etablieren, läßt sich nicht bezweifeln. Hierfür sprechen die Angaben zuverlässiger erwachsener Personen, welche, wie in den folgenden Fällen so gut wie ohne Vorboten von der mit Lähmungen einsetzenden Krankheit überrascht wurden.

Fall 134. Johan S., 19 Jahre. Orrböle, Kirchspiel Nordmaling.

Erkrankte am 29. 12. 1911 plötzlich ohne die geringsten Vorboten, während er sich im Wald ungefähr 1 Meile von seiner Wohnung befand. Er begann sich in den Beinen matt und schwach zu fühlen. Schmerzen traten im Rücken auf und seine Beine wurden so schwach, daß er nur mit größter Anstrengung nach Hause gehen konnte. Die Schwäche lokalisierte sich in die Unterschenkel, hauptsächlich den linken. Aber auch die Muskeln der Oberschenkel waren schwächer. Reflexe abgeschwächt. Die Schmerzen hielten zwei Tage an. Am vierten Tage begannen sie zu verschwinden. Nach 14 Tagen bestanden nur mehr unbedeutende Reste der Paresen, nämlich Schwäche der Supinatoren, hauptsächlich der linken Seite.

Dr. Lundh, Nordmaling.

Fall 135. Karl B., 27 Jahre. Nyborg, Kirchspiel Håtuna.

Erkrankte am 16. 3. 1912 plötzlich mit Schmerzen in den Armen und Fieber. Am Vormittag war er noch ganz gesund und bei seiner Arbeit. Als er zu Mittag 12 Uhr 15 Minuten nach Hause kam, fühlte er beginnende Schmerzen in den Schultern und herunter in die Arme, besonders links. Nach einer Weile traten Paresen, besonders des linken Unterarmes, auf, sodaß er die Finger nicht ausstrecken und die Faust nicht ballen konnte. Geringere Parese des rechten Armes. Im übrigen fühlte er sich wohl und ging wieder zu seiner Arbeit. Nun aber trat eine plötzliche Parese beider Beine auf, „die ihn nicht mehr tragen wollten“, so daß er nach Hause geführt werden mußte. Gleichzeitig fühlte er sich „so sonderbar im Magen“, als wäre dieser „eingeschlafen“. Nun legte er sich zu Bett. Eine Zeitlang fühlte er sich steif im Nacken, doch verging dies bald wieder.

Bei meinem Besuch um 4 Uhr 15 Minuten nachmittags betrug die Temperatur 39,1°. Er hatte Schmerzen im linken Arm und die Halswirbel und das Kreuzbein waren druckempfindlich. Der linke Unterarm war so paretisch, daß er die Finger nicht ausstrecken und die Faust nicht ballen konnte. Der rechte Unterarm weniger paretisch. Beim Gehen schwankt er ganz bedeutend. Besonders das linke Bein ist paretisch, und er ist nahe daran umzufallen. Manchmal treten in der Bauchmuskulatur spontane Zuckungen auf. Der Plantarreflex links scheint mir gesteigert. Cremasterreflex links erloschen, rechts schwach. Bauchdecken- und Patellarreflexe sehr lebhaft. Dr. Thollander, Bro.

Wenn ein derartiges unvermutetes Auftreten und plötzliches Einsetzen der Krankheit auch nicht geleugnet werden kann, so gehört es doch zu den seltenen

Ausnahmen. Fast ausnahmslos geht den Lähmungen ein Stadium heftiger, von Fieber begleiteter Allgemeinerscheinungen voraus. Zu diesen gesellen sich mehr oder weniger charakteristische motorische und sensible Reizerscheinungen (s. Kapitel VII—VIII).

In einem ziemlich hohen Prozentsatz aller Fälle findet man Angina oder gastrointestinale Erscheinungen unter den akuten Initialsymptomen. Diese können anfangs das Krankheitsbild mehr weniger beherrschen. Die anderen Symptome treten in den Hintergrund und man ahnt nicht, was der Sache zugrunde liegt, bis die Lähmungen auftreten.

In einem Teil der Fälle, wie in Fall 136 kann man kaum von einem plötzlichen akuten Erkranken sprechen. Der Erkrankung gehen während längerer oder kürzerer Zeit Prodromalerscheinungen voraus. Der Patient hat ein gewisses Unlustgefühl, fühlt sich müde oder nicht ganz frisch, hat Kopfschmerzen oder andere unbestimmte Schmerzen, Schnupfen usw.

Fall 136. Gustav E., 6 Jahre. Stockholm.

War seit 14 Tagen nicht ganz wohl. Appetitlosigkeit. Lag vom 9. 9.—10. 9. mit Fieber zu Bett. Klagte über Kopfschmerzen. Erbrechen. Keine Diarrhöe. War den 11. 9. und gestern den 12. 9. bis Mittag auf. Dann trat eine Verschlechterung ein. Erbrechen und Kopfschmerzen. Wurde am 13. 9. in das Kronprinzessin-Lovisa-Spital aufgenommen.

13. 9. Status: Mageres schwächliches Kind. Der Rücken ist etwas rigid. Kann nur mit gebeugten Knien gut sitzen.

16. 9. Heute bedeutende Nackensteife.

17. 9. Klagt darüber, daß er die Arme nicht bewegen kann (begrüßt einen morgens noch mit Händedruck) und über Schmerzen in Armen und Beinen. Die Reflexe sind weniger deutlich wie früher.

18. 9. Er ist ziemlich klar. Klagt über starke Schmerzen in den Beinen. Kann weder Arme noch Beine bewegen. Plantar-, Patellar-, Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen.

Wernstedt.

Bei den nicht tödlich verlaufenden Fällen mit Lähmungen kann man ein präparalytisches, ein Paralysierungs-, ein Reparations- und ein definitives Stadium unterscheiden.

Das präparalytische Stadium ist in der Regel kurz und beträgt meist nur wenige Tage. Auch das Stadium, während dessen sich die Lähmungen entwickeln — Paralysierungsstadium — ist meist nicht länger. Viel länger ist das Reparationsstadium, während dessen sich die Lähmungen bessern oder wie die übrigen Symptome verschwinden. Aber auch dieses Stadium kann sehr kurz sein. Schon nach einigen Tagen können die aufgetretenen Paresen wieder verschwunden sein. Natürlich tritt dies meist bei nicht sehr ausgesprochenen und nicht sehr ausgedehnten Paresen ein. Aber auch bedeutende und ausgebreitete Paresen kann man nach wenigen Tagen verschwinden sehen. In anderen Fällen braucht die Wiederherstellung der Muskelkraft in den gelähmten Gebieten viel längere Zeit.

Wie lange Zeit nach Eintritt der Lähmungen man noch eine Besserung erwarten kann, ist schwer zu sagen. Darin verhalten sich die einzelnen Fälle sehr verschieden. Sehr viel hängt von der Pflege des Gelähmten ab. Überläßt man einen Gelähmten einfach seinem Schicksal, ohne etwas zu unternehmen, so kann man alle Möglichkeiten einer weitgehenden Besserung versäumen. Dagegen kann eine sachverständig durchgeführte Therapie, auch wenn sie lange angewandt werden muß, in erstaunlicher Weise die durch die Krankheit

entstandenen motorischen Defekte neutralisieren. Unter solchen Verhältnissen können die Besserungen durch Monate hindurch, ja noch länger fortschreiten, bis es sich zeigt, welche Schäden definitiv zurückbleiben. Die bedeutendsten Besserungen treten während der ersten Wochen und Monate ein, später werden die Fortschritte in der Regel unbedeutender.

Daß die durch die Krankheit gesetzten anatomischen Läsionen nicht ein halbes Jahr brauchen, um in ein definitives Stadium zu treten, ist wohl sehr wahrscheinlich. Die Besserungen, die sogar nach Ablauf eines Jahres oder mehr noch eintreten, sind somit mehr einem Kompensationsprozeß als der Wiederherstellung normaler Verhältnisse nach den im akuten Stadium entstandenen pathologisch-anatomischen Veränderungen zuzuschreiben.

Ein bedeutender Teil aller Paresefälle verläuft letal. In der Mehrzahl der Fälle tritt der Tod frühzeitig ein. Meist findet das Leben — fast immer durch Respirationslähmung — schon während des akuten febrilen Stadiums oder knapp danach ein Ende.

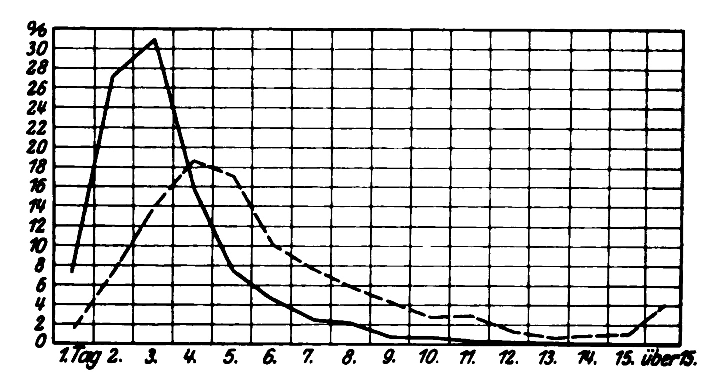


Abb. 1. Verteilung der Poliomyelitis-Fälle mit Hinsicht auf den Tag der eintretenden Lähmungen und des eintretenden Todes.

——————— Kurve über den Beginn der Paresen.

— — — — — — Todestagskurve.

Es gibt Fälle, die einen sehr raschen Verlauf nehmen. In diesen fulminanten Fällen kann der Tod schon schneller als nach einem Tag eintreten. Zu diesen Fällen gehört Fall 137 (s. Handl.). Bei dem Kinde traten 6—8 Stunden nach der Erkrankung schlaffe Paresen beider Beine auf, und es starb nach kaum 12stündiger Krankheitsdauer.

Dr. E. Petrén, Chefarzt im Epidemiespital in Malmö, teilt mir einige ähnliche äußerst rasch verlaufende Fälle mit. Er hatte 1916 Gelegenheit, 2 Geschwister von 9 und 4 Jahren zu obduzieren, welche heftig mit Fieber und Unruhe erkrankt waren. Das eine Kind starb 12, das andere nur 4 Stunden nach der Erkrankung. Bei der Obduktion wurden typische poliomyelitische Veränderungen im Rückenmark konstatiert.

Bei den Fällen, über deren Todestag ich Angaben habe, trat, wie Tabelle XII zeigt, der Tod in 76,5% schon in der ersten Krankheitswoche ein. Innerhalb der 2. Woche starben 18,6%, während nur 4,8% nach mehr als 14 Tage Kranksein hinschieden.

Das Maximum der Todestagskurve liegt (s. Abb. 1) im 4. Tag, das der Lähmungen im 3. Tag.

In den meisten Fällen, bei denen der Tod erst nach 14 Tagen eintrat, war er sicher keine direkte Folge der Kinderlähmung. In einer sehr großen Anzahl von Fällen mit so spät eintretendem Tod scheint es sich um Fälle mit Respirationslähmung zu handeln. Doch ist dabei die Todesursache meist eine hinzutretende Pneumonie — eine unter diesen Verhältnissen nicht überraschende Komplikation.

Tabelle XII (XIV).

Übersicht über den Todestag bei 1096 letal verlaufenden Poliomyelitis-Fällen aus der Poliomyelitis-Epidemie 1911—1913 in Schweden.

Anzahl der Todesfälle im Jahre	Tag des eintretenden Todes																Summe
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	über 15	
1911	11	36	74	94	92	52	46	33	26	14	11	6	3	4	4	15	521
1912	3	33	54	83	76	48	28	25	16	12	17	7	3	5	4	19	433
1913	4	12	23	28	19	12	10	6	4	4	3	3	2		3	8	142
Summe	18	81	151	205	187	112	84	64	46	30	31	16	8	10	11	42	1096
%	1,6	7,4	13,8	18,7	17,1	10,2	7,7	5,8	4,2	2,7	2,8	1,5	0,7	0,9	1,0	3,8	
	76,5							18,6								4,8	

Man kann auch von einem akuten febrilen Stadium sprechen, dieses verhält sich zu den genannten Stadien in jedem Fall verschieden. Das Fieber kann sich über das präparalytische Stadium oder nur über einen Teil desselben erstrecken. In diesen Fällen treten die Lähmungen erst nach Ablauf des Fiebers auf. Nach dem schon früher Gesagten (siehe S. 766) ist dies aber nicht — wie man vielfach annimmt — der gewöhnliche Verlauf. Als Regel gilt vielmehr, daß sich das Fieber über das präparalytische und ganz oder teilweise über das Paralysierungsstadium erstreckt.

Bei den abortiven Fällen kann man verschiedene Stadien kaum unterscheiden. Mit dem Abklingen des Fiebers oder bald nachher kommen die nervösen Symptome meist zum Stillstand. Doch kann auch nach Schluß der Fieberperiode ein Teil der Symptome, z. B. Neuralgie, Ataxie, Spastizität noch bestehen bleiben, schließlich scheinen aber auch sie zu verschwinden.

Auch in Fällen mit Paresen können sich, wie im Fall 138, diese Symptome noch einige kürzere Zeit nach Verschwinden der Lähmungen erhalten. Edberg beobachtete aber einen Fall, bei dem die Ataxie noch lange nach dem Ablauf des akuten Stadiums bestand. Näheres über diesen Fall, welcher bei einer Nachuntersuchung der Paresefälle aus der Epidemie von 1911 beobachtet wurde, ist nicht verzeichnet.

Fall 138. Anna D., 4 Jahre. Yg, Kirchspiel Färila.

Erkrankte am 28. 9. 1911 mit Fieber, Schmerzen im Kopf und im ganzen Körper, besonders in den Beinen. Schlaffheit des Beines trat am nächsten Tag und vollständige Lähmung am übernächsten Tage ein. Retentio urinae während der ersten 4 Tage. Die Schmerzen im Bein hielten ungefähr eine Woche an. Nach 14 Tagen konnte die Patientin wieder gehen, doch war der Gang ataktisch. Dies blieb er einen Monat lang. Dann vollkommen wieder hergestellt. Dr. Cöster, Färila.

Die epidemische Kinderlähmung erreicht in relativ kurzer Zeit ihren Höhepunkt. Schon nach einigen Tagen — nach einer Woche oder etwas mehr — ist der Patient, wenn nicht der Tod eintritt, im Reparationsstadium.

In anderen Fällen wieder braucht die Entwicklung der Krankheit wesentlich längere Zeit. Bei diesen progredienten oder unter Remissionen verlaufenden Fällen können neue und wieder neue Lähmungen sogar während Wochen auftreten bevor die Krankheit zum Stillstand kommt. Es scheint mir, als könne man einen derartigen Verlauf meist bei älteren Individuen beobachten.

Öfter noch als diesen progredienten findet man einen anderen Verlauf. Dabei wird der Patient von wiederholten Attacken (Rezidiven) heimgesucht[1]). Nachdem der Patient ein oder ein paar Tage unter den gewöhnlichen Initialsymptomen krank war, fühlt er sich ganz oder fast ganz wieder hergestellt und kehrt zu seinem normalen Leben zurück. Nach einigen Tagen, selten länger als nach etwa einer Woche, erkrankt er aufs neue unter den gleichen Symptomen[2]). Zu diesen treten nun nicht selten Lähmungen. Manchmal bleibt es nicht bei 2 Attacken. Derselbe Patient kann auf diese Art wiederholt in kurzen Zwischenpausen erkranken.

Sind die Lähmungen einmal aufgetreten, so erfolgt selten ein nochmaliger Rückfall. Daher findet man selten schon bei der ersten Attacke Lähmungen, diese verläuft meist unter Abortivsymptomen. Doch können die Lähmungen — wie einige später zu erwähnende Fälle beweisen — auch in zwei aufeinanderfolgenden Attacken auftreten.

Die kurze Inkubationszeit der Poliomyelitis macht es nicht unwahrscheinlich, daß, wenigstens in einem Teil der Fälle, die neuerliche Erkrankung die Folge einer Reinfektion ist. In der Literatur findet man den einen oder anderen Fall erwähnt, bei dem jedesmal Lähmungen auftraten und bei dem der Zwischenraum zwischen den Attacken mehrere Wochen, Monate, ja Jahre betrug. In diesen Fällen hat offensichtlich eine erneuerte Infektion die spätere Erkrankung verursacht. In dem mir zugänglichen Material über die 2. große Epidemie unseres Landes finde ich nur 3 solche Fälle, die in Anbetracht der unvollständigen Krankengeschichten doch mit einiger Reservation hier angeführt werden.

Fall 189. Elna N., 5 Jahre. Mellantjärn, Kirchspiel Bjurholm.

Erkrankte am 3. 11. 1911 mit Schmerzen in Kopf und Rücken und Nausea. Konnte nicht gehen, sondern fiel um.

6. 11. Geht aber sehr schlecht. Das linke Bein ist schlaff und pendelt beim Gehen nach vorne. In Rückenlage liegt das linke Bein ganz schlaff und nach innen rotiert, sodaß der ganze innere Fußrand der Unterlage aufliegt. Temperatur 39°. Die Lähmung ging spurlos zurück.

Das Kind erkrankte Ende Januar des folgenden Jahres aufs neue mit Lähmung der Beine und im März desselben Jahres erkrankten zwei weitere Mädchen aus derselben Familie auf die gleiche Weise. Dr. Asklin, Bjurholm.

---

[1]) Dieser Verlauf für die Krankheit scheint gewissermaßen charakteristisch zu sein. Er ist nicht ganz so selten und ist auch von anderen Beobachtern erwähnt. Schon Medin, Wickman und Leegaard beobachteten derartige Fälle.

[2]) In 15 solchen von Dr. Larsson beobachteten Fällen (s. Årsberättelse 1912, Med. styr.) betrug das Intervall zwischen den beiden Erkrankungen nur in 2 Fällen weniger als 5 Tage. In $^2/_3$ der Fälle (10) betrug es mindestens 6 Tage.

Fall 140. Karl H., 14 Jahre. Hättorp, Kirchspiel Tjellmo.

Erkrankte am 24. 9. 1912 mit Steifheit des Nackens, Schmerzen in Brust und Bauch, Frösteln und Fieber. Am fünften Tage trat eine Lähmung des linken Armes auf.

Der Patient soll im August 1911 8 Tage lang mit Fieber, Kopfweh und Nackensteife zu Bett gelegen haben. Während einiger Wochen nachher konnte er das rechte Bein nur schwer bewegen. Ein Arzt wurde damals nicht konsultiert. Dr. Johansson, Tjellmo.

Fall 141. Gustaf L., 15 Jahre. Rumvik, Kirchspiel Högsjö.

Erkrankte am 30. 7. 1913 mit Fieber, Nackensteife, Schmerzen im Rücken und Erbrechen. Nach ein paar Tagen wieder gesund.

Er soll im Alter von $7^1/_2$ Jahren Poliomyelitis gehabt haben. Sein linker Arm ist dienstuntauglich. Dr. Weber, Hernösand.

Was die in der Literatur angeführten Pareseformen von rezidivierender oder zweitmaliger Poliomyelitis anlangt, so seien sie hier — soweit sie mir bekannt sind — in Kürze angeführt (auch diejenigen mit kurzen freien Intervallen sind mit inbegriffen).

Medin sah zwei Kinder, welche mit Fieber erkrankten. Dieses hielt 3—4 Tage an. Sie wurden gelähmt. Danach trat eine fieberfreie Remission ein, die 5—6 Tage währte. Hierauf brach das Fieber neuerlich unter Verschlechterung und Ausbreitung der Lähmungen aus.

Auerbach beobachtete einen Patienten, der im Juni 1898 an Poliomyelitis mit Parese des linken Armes und Beines erkrankte. Im August desselben Jahres eine neuerliche Attacke mit Lähmung des rechten Beines.

Leegaard teilt eine Krankengeschichte mit, in der ein Rezidiv 3 Wochen nach einer Ersterkrankung mit leichten Paresen auftrat.

Bryhni erwähnt in Kürze einen 30jährigen Arbeiter, welcher während der Epidemie von 1905 in Bynæsset mit Fieber erkrankte und bei dem gekreuzte Lähmungen auftraten. Diese gingen zurück. Darauf fiel er plötzlich zusammen und allgemeine Lähmungen traten auf.

Neurath beschreibt einen 5jährigen Knaben, welcher mit Fieber und Schmerzen in Armen und Beinen erkrankte. Diese wurden auch gelähmt. Nach 5 Tagen wieder gesund. Nach 3—4 Wochen ein Rezidiv mit den gleichen Symptomen und von gleicher Dauer. Ein zweites Rezidiv 5 Wochen später. Nun Lähmung des Kopfes und der Extremitäten. Sehnen- und Hautreflexe erloschen. Parese der Sprache, der Schluckmuskulatur. Respirationslähmung. Ungestörte Sensibilität. Bei der Obduktion: Entzündung des Rückenmarks, besonders der grauen Substanz. Auch bei dem im Kapitel VII angeführten von Neurath beobachteten Fall soll „angeblich" ein Rezidiv aufgetreten sein.

Eshner erwähnt ein 25 Monate altes Kind, welches mit Fieber, Schmerzen und Lähmung des rechten Beines erkrankte. Während 8 Monaten Besserung. 11 Jahre später entwickelte sich nach einem Fall auf dem linken Ellenbogen und die Schulter Schwäche beider Arme, besonders des linken.

Nach Eshner haben Ballet und Dutil einen Patienten beobachtet, der mit 22 Jahren eine vorübergehende Paraplegie in mehreren Attacken bekam. Mit 25 Jahren trat eine komplette Paralyse der Beine und einige Jahre später Schwäche der Arme auf. Derselbe Verfasser erwähnt auch ein Mädchen, das mit 3 Jahren infantile Paralyse im Bein hatte. Im Alter von 11—12 Jahren trat Lähmung der Arme und mit 14 Jahren noch einmal Lähmung der Beine auf.

Caudoin erwähnt nach Eshner einen 16jährigen Jüngling, der im Alter von 17 Monaten an Poliomyelitis mit Lähmung des linken Armes erkrankt war. Im Alter von 16 Jahren trat Fieber und Lähmung des rechten Beines auf.

Alsberg bespricht einen Fall mit rechtsseitiger Facialis- und Gaumensegellähmung. Besserung. Nach einigen Wochen wieder Fieber und schlaffe Lähmung des rechten Beines. Besserung. Nach 10 Tagen wieder Fieber. Lähmungen in Armen, Beinen und im Nacken. Nach einigen Tagen traten Konvulsionen auf und der Patient starb. Die Krankheit dauerte 10 Wochen.

Lucas und Osgood beschreiben den Krankheitsfall eines 5jährigen Knaben. Im Februar 1910 war er an Poliomyelitis mit Paralyse der Fußstrecker und des rechten Peroneus erkrankt. $2^1/_2$ Jahre später (September 1912) erkrankte er aufs neue mit Fieber und Lähmung des rechten Armes. Nach 14 Tagen erkrankte seine Schwester in gleicher Weise mit Paralyse beider Arme und Parese im Bein. 4 Monate nach der letzten Attacke wurden im Nasensekret des Knaben Poliomyelitis-Virus nachgewiesen.

v. Loon beobachtete ein kaum 1jähriges Kind, welches im Oktober 1909 mit Lähmung des linken Armes erkrankte. Bis Dezember desselben Jahres wieder gesund. Erkrankte dann mit Lähmung des rechten Armes.

Sinkler teilt einen Fall mit, bei dem zuerst das rechte Bein gelähmt wurde. 3 Wochen später aber auch das linke.

Hennelly erwähnt einen verdächtigen Fall. Ein 2jähriger Knabe erkrankte anfangs Mai 1910 an Poliomyelitis mit Lähmung des rechten Beines. Erholte sich nach einem Monat. Am 28. Juni erkrankte er aufs neue mit Schmerzen im Bein und Schwierigkeiten beim Gehen. Besserung. Der Fuß verblieb aber in Spitzfußstellung.

Förster erwähnt einen Fall mit protrahiertem Verlauf und mehreren Attacken. Bei dem in Frage stehenden Kinde trat am fünften Krankheitstage Lähmung der Bauchmuskulatur auf. Nach 6 weiteren Tagen (der Patient war schon fieberfrei) traten Lähmungen im Rücken, Ileopsoas, Quadriceps, Adductoren und in den Kniebeugern, hauptsächlich links, aber auch teilweise rechts auf. Die Füße blieben verschont. Rückgang der Symptome. Der bis jetzt erloschene Patellarreflex kehrte wieder und der bis jetzt positive Babinski verschwand. Acht Tage, nachdem die Lähmungen ihren Höhepunkt erreicht hatten, traten meningeale Erscheinungen und positiver Babinski auf. Nach 2 Tagen erneutes Fieber und nach weiteren 2 Tagen Lähmung des linken Fußes und Urininkontinenz.

Spieler führt einen Fall an, bei dem 4 Wochen nach der Ersterkrankung und nach Besserung der Lähmungen ein Rezidiv auftrat.

Trummp beobachtete ein Kind, welches am 6. 11. 1913 mit Fieber und Lähmung des linken Armes erkrankte. Nach 5 Tagen waren die Paresen verschwunden; am 15. 11. erkrankte das Kind auf die gleiche Weise. Jetzt Lähmung des anderen Armes. Später erkrankten noch zwei Geschwister an typischer Poliomyelitis.

Oulmont und Bandouin erwähnen einen 60jährigen Mann, der im Laufe eines Jahres zwei Attacken bekam und starb.

Sanz berichtet über eine 35jährige Frau, welche mit einem Jahre zuerst an Poliomyelitis mit Lähmung des linken Beines und Fußes erkrankte. Mit 15 Jahren erkrankte sie wieder. Diesmal wurde das rechte Bein und der Fuß gelähmt.

Edberg untersuchte einen Fall mit leichten Extremitätenlähmungen. Der Patient hatte sich nach dem akuten Stadium so weit erholt, daß er wieder auf war, als 14 Tage nach dem ersten Erkranken eine Verschlechterung mit Rumpflähmung und drohender Respirationslähmung eintrat.

Eckert berichtet über einen Patienten, der im September 1903 an akuter Poliomyelitis mit Lähmung des linken Beines erkrankte. Anfangs April 1909 eine neuerliche Erkrankung mit Lähmung des rechten Beines.

Sheppard beobachtete ein 19jähriges Mädchen, welches am 31. 8. 1910 mit Lähmung aller vier Extremitäten, des Halses, des Rückens und der Respirationsmuskulatur erkrankte. Gleichzeitig erkrankten einige ihrer Geschwister an Poliomyelitis. Das Mädchen soll im Alter von 3 Jahren die Krankheit schon durchgemacht haben. Seit damals bestand eine linksseitige Deltoideusparalyse.

Taylor erwähnt einen Patienten, welcher im Alter von 3 Jahren akut mit Fieber und Lähmung des rechten Beines und linken Armes erkrankte. Besserung, aber restierende Parese im Bein und teilweise im Arm. Drei Jahre später erkrankte das Kind auf die gleiche Weise. Wurde nun fast am ganzen Körper lahm. Neuerliche Besserung, aber mit restierender Parese des linken Beines.

Dufour beobachtete einen Mann, der 3 Tage lang an Armen und Beinen lahm war. Dann war er 6 Wochen gesund. Neuerliche Erkrankung mit denselben Symptomen, die wieder schnell zurückgingen.

Schwartz beobachtete ein 18 Monate altes Kind mit deutlichen Poliomyelitiszeichen (Lähmung in den Beinen). Nach 8 Tagen neuerliche Erkrankung mit Sprachstörung, Schluckbeschwerden und anderen bulbären Symptomen. Das Kind genas vollständig.

Wie aus dem Mitgeteilten hervorgeht, sind in der Literatur nicht sehr wenig Fälle als rezidivierende Poliomyelitis (Paresefälle) angeführt. Ein Teil dieser Fälle muß aber wohl eher den progredienten und remittierenden Krankheitsformen zugerechnet werden. Die Grenze zwischen diesen und den rezidivierenden ist übrigens nicht scharf. Wieweit alle diese Fälle überhaupt als Poliomyelitis angesehen werden dürfen, erscheint mir fraglich. Was einige von Medin, Leegaard, Lucas, Osgood, Taylor und Sheppard mitgeteilte Fälle anlangt, so ist es wohl außer Zweifel, daß sie Poliomyelitisfälle waren.

Möglicherweise ist eine neuerliche Erkrankung an Poliomyelitis nach einem Intervall von Monaten oder Jahren doch nicht so selten, wie man aus den spärlichen dahingehenden Angaben schließen könnte. Die oben mitgeteilten Krankengeschichten erwähnen nämlich nur Fälle, bei denen jedesmal Lähmungen auftraten. Unter solchen Verhältnissen ist es leicht, die Diagnose zu stellen. Anders wenn die Ersterkrankung nur mit Abortivsymptomen verlaufen ist. Folgen die Erkrankungen (Abortiv- und Pareseformen) wie in weiter unten angeführten Fällen knapp aufeinander und unter Umständen, welche es wahrscheinlich machen, daß ein Poliomyelitisfall vorliegt, wird oft die Natur des Abortivfalles klar. Ist die erste Erkrankung aber nicht bald — nach einigen Tagen — von einer Neuerkrankung mit Lähmungen gefolgt, so kann das Wesen der Ersterkrankung unerkannt bleiben und die zweite Erkrankung mit Unrecht für die erste gehalten werden.

Das Vorkommen, sowohl kurzer als längerer Intervalle bei wiederholten Erkrankungen an typischer Poliomyelitis (Pareseformen) und die hohe Anzahl Fälle mit kurz auf eine Abortivform folgende neuerliche Erkrankung, mit Lähmungen, macht es sehr wahrscheinlich, daß selbst eine Ersterkrankung mit Abortivsymptomen erst nach längerer Zeit von einer Neuerkrankung mit Lähmungen gefolgt werden kann.

Diese Auffassung findet eine Stütze in einigen von Kling dargelegten Verhältnissen. Kling hat nämlich bei den Epidemien in Stockholm und Göteborg beobachtet, daß die in diesen Städten geboren und aufgezogenen Individuen weniger schwer erkrankten als die Personen, die erst kürzlich vom Land in die Stadt gezogen waren. Dies ist kaum anders zu erklären, als daß die erste Kategorie schon früher einmal von der Krankheit befallen war und dadurch immunisiert worden ist, daß aber die Krankheit damals nur mit Abortivformen auftrat, deren Natur nicht diagnostiziert wurde.

Es ist bisher betont worden, daß bei der rezidivierenden Form die erste Attacke in der Regel mit Abortivsymptomen verläuft. Anderseits ist es aber auch denkbar, daß eine Erkrankung mit Lähmungen von einer Attacke mit abortiven Symptomen gefolgt wird.

Die eine oder andere Angabe aus dem mir zugänglichen Material ist geeignet, diese Annahme zu stützen. Im folgenden Fall (151) erscheint es somit nicht unwahrscheinlich, daß die neuerliche Erkrankung, die der typischen Erkrankung mit Lähmungen folgte, vom Arzte richtig als Poliomyelitisrezidiv von abortivem Typus gedeutet wurde. Wenn die Diagnose richtig gestellt wurde, so ist Fall 141 ein Beispiel dafür, daß einer typischen Poliomyelitiserkrankung nach Jahren eine Attacke mit Abortivsymptomen folgen kann, was ja, wie schon erwähnt, nach dem über Rezidive typischer Formen Gesagten nicht weiter überraschend ist.

Dem reichhaltigen Material entnehme ich folgende Fälle als Beispiele für progrediente und rezidivierende Poliomyelitisformen.

Fall 142. Henny L., 2 Jahre. Sundsvall.

Wurde am 19. 8. 1911 wegen eines Abscessus buccae sin. in das Sundsvall-Spital aufgenommen. Nach der Incision normale Temperatur. Am 27. 8. neuerliche Temperatursteigerung. Benommen an diesem und am folgenden Tage.

29. 8. Schlundlähmung. Ptosis. Zuckungen in der linken Gesichtshälfte. Rücken- und Nackensteife. Schlundlähmung bestand noch einige Tage, verschwand aber vollständig am 2. 9.

6. 9. Parese beider Beine. Schwäche des Rückens.

Dr. Elfström, Sundsvall.

Fall 143. Karl S., 31 Jahre. Öhns by, Kirchspiel Ed.

Erkrankte am 21. 7. 1913 mit Kopfschmerzen, am folgenden Tage Schmerzen im Abdomen, Schenkel und später auch in den Waden.

24. 7. Parese der Beine.

25. 7. Die Beine tragen den Patienten nicht, so daß er auf den Knien rutschend zu Bett ging. Am nächsten Tag konnte er mit Ausnahme der Zehen die Beine nicht bewegen. Parese der Bauchmuskulatur.

4. 8.—5. 8. Lähmung der Arme trat hinzu.

Dr. Sjögren, Sollefteå.

Fall 144. Herman S., 14 Jahre. Laufbursche. Stockholm.

Erkrankte am 20. 9. 1911 mit Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen und Schwäche in den Beinen, die immer mehr zunahm. Kürzlich hatte er ein Erythema nodosum.

29. 9. Allgemeinbefinden beeinträchtigt. Psyche ungestört. Afebril. Fühlt sich müde und will gerne schlafen. Keine spontanen Schmerzen. Druckempfindlichkeit der oberen Wirbelsäule. Keine Nackensteife. Kranialnerven frei. Die grobe Kraft des linken Armes ist deutlich herabgesetzt. Der rechte Arm normal. Kann sich nur schwer im Bett aufrichten. Die grobe Kraft der Beine, besonders die des linken, herabgesetzt. Der Patient kann sich auf die Beine stützen, aber nicht ohne Stütze gehen. Plantarreflexe abgeschwächt. Achillessehnenreflexe normal. Patellarreflexe und Tricepsreflexe gesteigert, auf beiden Seiten gleich. Bauchdecken- und Cremasterreflexe erloschen. Schwierigkeiten beim Urinieren.

30. 9. Er gibt an, die Schwäche im linken Bein habe seit seiner Aufnahme zugenommen.

2. 10. Vollständige Paralyse beider Beine. Urin geht spontan ab.

5. 10. Leichte linksseitige Facialisparese.

6. 10. Zustand verschlechtert. Gibt an, das linke Bein gar nicht bewegen zu können. Auch der linke Arm liegt unbeweglich. Klagt über Kopfschmerzen. Anhaltende Urininkontinenz.

9. 10. Schmerzen haben abgenommen. Hat das Gefühl, nicht tief Atem holen zu können, aber keine Atemnot. Dieses Gefühl tritt aber nur zeitweise auf. Bis zum 2. 10. fieberfrei. Dann Fieber bis zum 10. 10.

10. 10. Zustand gebessert. Keine Schmerzen.

14. 10. Kann nur schwer tief atmen. Keine Dyspnoe. Beine vollkommen schlaff. Kann den linken Unterarm flektieren und extendieren.

19. 11. Der Zustand hat sich im Laufe der letzten Wochen bedeutend verschlechtert. Vollständige Paralyse der Arme und Beine. Parese der Augenmuskeln. Kann auf kleine Distanzen nicht lesen. Parese des linken Facialis (unterer Ast). Reflexe erloschen. Decubitus. Vom 28. 10.—30. 10. subfebrile Temperaturen.

29. 11. Allgemeinzustand bedeutend verschlechtert. Sehvermögen hat gelitten. Häufig Schmerzen in den Extremitäten. Klagt auch über Zahnschmerzen. Konnte sich die letzten Tage nur schwer ausdrücken. Seit heute nacht moribund. Respiration verlangsamt. Ziemlich starke Cyanose. Puls klein und frequent.

1. 12. Zustand gestern und heute nacht unverändert. Der Tod trat vormittags 10 Uhr ein.

Stockholm, Epidemiespital.

Fall 145. Viktor H., 43 Jahre. Alingsås.

Erkrankte am 4. 4. 1912 mit Fieber, Kopfschmerzen, heftigem Erbrechen, großer Mattigkeit. Anhaltende Schmerzen und Empfindlichkeit des Plexus brachialis dexter. Reflexe herabgesetzt. Hautsensibilität unbeeinträchtigt. Sensorium frei.

7. 4. Lähmung der Muskeln der rechten Hand und des rechten Armes, besonders des Deltoideus. Schlundlähmung, so daß der Patient nur mit Mühe flüssige Speisen schlucken kann. Fieber bis 37,6° absinkend, am 14. 4. eine neue Temperatursteigerung wegen einer linksseitigen den ganzen unteren Lappen ergreifenden Pneumonie. Temperatursteigerung bis 39,5°, dann langsames Absinken. Temperatur am 24. 4. fast normal. Verdichtungen in der Lunge bestehen noch. Die Kräfte nahmen zu und der Patient fühlte sich am Vormittag des 26. 4. bedeutend besser. Sogar die schon genannten Lähmungen hatten sich gebessert, als der Tod am selben Tage eintrat. „Ich machte, wie gewöhnlich, um 1 Uhr mittags meinen Krankenbesuch und saß in einem der äußeren Räume, um abzuwarten, bis der Haarschneider, der den Patienten gerade rasierte, fertig würde. Da wurde ich zu dem Patienten gerufen, der während des Rasierens, das in liegender Stellung und ohne daß er eine anstrengende Bewegung hätte ausführen müssen, vorgenommen wurde, einen heftigen Anfall von Atemnot bekommen hatte. Kurze, oberflächliche, hastige Atmung nur mit den auxiliären Respirationsmuskeln. Herztätigkeit gut. Nach 3stündigem Todeskampf waren die Kräfte erschöpft und der Patient starb um 4 Uhr nachmittags''. Dr. Nystedt, Alingsås.

Fälle 146—148 s. „Handl.".

Fall 149. Dora A., 3 Jahre. Kjävlinge.

Erkrankte am 4. 8. 1912 mit „Halsweh" und Schlaffheit des einen Beines. Nach einigen Tagen war dieses wieder vollständig normal. Erkrankte dann aufs neue hauptsächlich mit Schlaffheit im selben Bein. Wurde am 18. 8. in das Spital von Lund eingebracht. Dr. Sandberg, Kjävlinge.

Fall 150. Anna K., 10 Monate. Brinkelid, Kirchspiel Åsheda.

Am 10. 1. 1912 Erbrechen. War die nächsten Tage gesund, schlief aber mehr und aß weniger als gewöhnlich.

13. 1. Nausea, Fieber, Zuckungen im linken Arm und linken Bein und im Kiefer. Nachdem die Konvulsionen aufgehört hatten, bemerkte man eine Lähmung des linken Beines und eine bedeutende Parese des linken Armes. Am nächsten Tage war das Mädchen wieder ganz gesund und blieb es auch bis zum 26. 1.

26. 1. Erkrankte aufs neue in der gleichen Weise wie das erste Mal, aber heftiger.

28. 1. Lähmung des linken Armes und Beines. Der Patellarreflex ist wie auch bei der ersten Erkrankung erhalten. Starb am 6. 2. Dr. Lilje, Åsheda.

Fall 151. Ida L., 28 Jahre. Huskvarna.

Erkrankte am 19. 9. 1911 mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, Frösteln, Angina, Erbrechen, Fieber und Durchfällen.

23. 9. Parese des rechten Beines. Am nächsten Tag auch Parese des rechten Armes. Außerdem Parese des rechten Facialis, Glossopharyngeus und Abducens. Auch die Rückenmuskeln der rechten Seite sind schlaff. Areflexie beider Beine und der rechten Bauchhälfte.

7. 10. Erkrankte heute aufs neue mit Frösteln und Schmerzen im Nacken, Rücken, Armen und Beinen.

9. 10. Anhaltendes Fieber. Arme, Beine und Nacken steif und schmerzhaft. Vollständige Ausheilung. Dr. Hjorton, Huskvarna.

Fall 152. Torsten A., 8 Jahre. Eksjö.

Erkrankte am 9. 8. 1911 mit Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen (?). War einen Tag lang krank. Dann fünf Tage lang gesund.

15. 8. Von neuem krank mit Fieber, Erbrechen, Steifheit von Nacken und Rücken. Verstopfung. Hyperästhesie. Nach ein paar Tagen Lähmung der Zunge und des linken Beines. Dr. Nyström, Eksjö.

Fall 153. Kjerstin A., 13 Jahre. Eksjö.

Die Schwester des Obigen. Erkrankte gleichzeitig mit dem Bruder am 9. 8. 1911. Fieber und Mattigkeit während 1—2 Tagen. Seither vollkommen gesund mit Ausnahme leichter Schmerzen im Rücken unter den Schulterblättern.

Nach 8 Tagen am 17. 8. neuerliche plötzliche Erkrankung mit 4 Tage anhaltendem Fieber und Halsschmerzen. Belege (keine Diphtheriebacillen im Abstrich). In der folgenden Nacht: Lähmungen im rechten Arm, hauptsächlich im Deltoideus, in den Fingerstreckern und im Adductor pollicis. Unbedeutende Nackensteife.

Außer den schon genannten Geschwistern erkrankte am 9. 8. ein 10jähriger Bruder mit Fieber, Erbrechen und Nackensteife. In den Tagen kurz vorher waren drei Geschwister mit Fieber und Erbrechen erkrankt, hatten sich aber rasch erholt.

Dr. Nyström, Eksjö.

Fall 154. Bror S., 16 Jahre. Eksjö.

Erkrankte am 16. 8. 1911 mit Kopfschmerzen und leichtem Fieber während einiger Tage. Nackensteife nicht nachweisbar. Gleichzeitig erkrankten zwei seiner Brüder unter den gleichen Symptomen, zu denen sich nach einigen Tagen noch ausgebreitete Lähmungen gesellten.

Auf diese Erkrankung folgten noch zwei Rezidive im Abstand von je einer Woche. Die Rezidive äußerten sich durch Fieber, das ungefähr 7 Tage anhielt, heftige Schmerzen im Rücken und den Beinen, Nackensteife und starkes Schwitzen.

Dr. Nyström, Eksjö.

Fälle 155—157 s. „Handl.".

Fall 158. Anna G., 15 Jahre. Stensholm, Kirchspiel Hakarp.

Der Arzt wurde erst am 12. 12. 1911 berufen, nachdem die Prodromalerscheinungen und ein abortives Stadium (vom 4. 12.—7. 12.) schon abgeklungen waren. Am 8. 12. war die Patientin auf und half im Haushalt, vom 9. 12.—10. 12. molk sie die Kühe.

11. 12. Verschlechterung. Das eine Bein wurde schlaff. Am 12. 12. auch das andere und der linke Arm. Wurde nun in das Epidemiespital aufgenommen. Am 13. 12. Parese des rechten Armes.

Der Zustand besserte sich etwas bis zum 28. 12. Am 29. 12. Parese beider Beine, beider Arme, des linken Facialis, der Rückenstrecker, des linken Gaumensegels und der Uvula. Am 3. 1. begann auch die Kraft des Diaphragmas abzunehmen. Am 5. 1. trat eine Pneumonie dazu. Exitus am 9. 1.

Somnolenz. Haut- und Sehnenreflexe erloschen. Nach dem ersten Rezidiv während einiger Tage anhaltende heftige Schmerzen in den Gelenken der Arme und Beine, bei aktiven und passiven Bewegungen, ja auch in Ruhelage. Nackensteife, außer nach dem letzten Rezidiv, bei dem Parese der Nackenmuskeln dazutrat. Schweiße, Verstopfung, manchmal Erbrechen. Ataxie, Hyperästhesie. Dr. Hjorton, Huskvarna.

XI. Klinische Typen.

Aus dem vorigen Kapitel geht ohne weiteres hervor, unter wie mannigfaltigen Symptomen die epidemische Kinderlähmung verläuft. Von dem meist gewaltsamen Komplex nervöser Reizerscheinungen verschiedener Art und in verschiedenen Kombinationen bis zu einem beinahe vollkommenen Unvermögen, den ganzen motorischen Muskelapparat zu gebrauchen, finden sich alle Übergänge. Das eine oder das andere Reizsymptom, der eine oder der andere Defekt beherrscht das Krankheitsbild. So finden sich kurz gesagt kaum zwei ganz gleiche Poliomyelitisfälle.

Trotzdem bietet es keine Schwierigkeit, die Mehrzahl der Fälle in gewisse charakteristische Gruppen einzuteilen.

Schon Medin unterschied bei der infantilen Paralyse — unter diesem Namen faßte er die wechselnden Bilder der epidemischen Poliomyelitis zusammen — eine Poliomyelitis ant. ac., eine Polyneuritis ac., eine Ataxia ac.

transitoria, eine Poliomyelitis ac. bulbi, eine Polioencephalitis ac. und Mischformen.

Wickman stellt folgende Typen auf:

1. die spinale,
2. die Landrysche,
3. die bulbäre und pontine,
4. die encephalitische,
5. die ataktische,
6. die neuritisähnliche,
7. die meningitische,
8. die abortive,
   a) mit allgemeinen Symptomen,
   b) meningismusähnliche,
   c) influenzaähnliche,
   d) mit gastrointestinalen Symptomen.

Zappert, welchem die Einteilung Wickmans ziemlich weitläufig und als auf kein einheitliches Prinzip erbaut, wenig zweckdienlich erschien, schlug folgendes Schema vor:

1. abortive Form,
2. spinale Form,
3. cerebrale Form,
   a) meningeale,
   b) encephalitische,
   c) pontine (resp. bulbäre).

Müller unterschied folgende Formen:

1. spinale Form,
2. bulbäre Form,
3. cerebrale Form,
4. abortive Form
   a) Fälle mit gastrointestinalen Symptomen,
   b) Fälle mit Symptomen vom Respirationstractus,
   c) Fälle mit meningitischen Symptomen,
   d) Fälle mit allgemeinen Fiebersymptomen.

Von Krause stammt folgende Einteilung:

1. spinale Form,
2. bulbäre Form,
3. cerebrale Form,
   a) meningitische,
   b) encephalitische,
   e) ataktische,
4. abortive Form,
5. rezidivierende Form.

Im großen und ganzen ist wenig Gravierendes gegen diese verschiedenen Einteilungen einzuwenden. Doch scheint mir keine einzige ganz glücklich.

Am wenigsten zufriedenstellend sind die bisherigen Einteilungen der Abortivfälle. Einerseits werden unter diesen Krankheitsbilder in das Schema aufgenommen, die für die Poliomyelitis wenig charakteristisch sind (diejenigen mit Symptomen vom Verdauungs- oder Respirationstractus).

Anderseits vermißt man gewisse Formen, z. B. die ataktische, wo die Symptome für die Poliomyelitis mehr charakteristisch sind. Wie schon a priori zu vermuten war und wie ich auch mehr wie einmal beobachtet habe, treten nämlich — klinisch epidemiologisch zu beurteilen — Poliomyelitisfälle auf, die mit Ataxie, aber ohne irgendwelchen Paresen verlaufen. Diese Abwesenheit aller Paresen gilt auch für einen Teil der Fälle mit spastischen und choreatischen Symptomen. Beispiele hierfür findet man Kapitel VIII, B. „Ataktische und spastische Motilitätsstörungen".

Überblicken wir die vielfältigen Poliomyelitisformen, so scheint es mir vor allem nötig, zuerst die Fälle mit Paresen von den Abortivfällen zu scheiden. Unter den Abortivfällen versteht Wickman jene, bei denen überhaupt keine Paresen auftreten. Dieser Standpunkt sollte im Prinzip gewahrt werden, wenn man auch zugeben muß, daß eine scharfe Trennung in der Praxis oft nicht möglich ist. Zu den Abortivfällen wären also nur jene zu rechnen, bei denen gar keine Paresen auftreten, nicht aber jene, wie dies vielfach geschieht, die rasch vorübergehende oder unbedeutende Paresen aufweisen.

Eine weitere Einteilung soll unter Hinblick auf diejenigen Symptome geschehen, die dem Krankheitsbild ein charakteristisches Gepräge verleihen. Dazu gehören weder Symptome vom Respirations- noch vom Verdauungstractus. Dagegen sind hierzu einige Nervensymptome, und zwar vor allem meningitische, neuritisähnliche (Schmerzen), ataktische, spastische und choreatische Erscheinungen zu rechnen. Diese Symptome können sowohl bei Paresefällen wie auch und ganz besonders bei den Abortivfällen so in den Vordergrund treten, daß sie das Krankheitsbild vollkommen beherrschen. Die einfachste und natürlichste Einteilung der Parese- und Abortivfälle, zu mindest aber der letzteren, scheint mir deswegen die zu sein, die die genannten einigermaßen für die Krankheit charakteristischen nervösen Symptome als Einteilungsgrund nimmt. Der Hauptsache nach sind es gerade diese Symptome, welche uns die Diagnose eines abortiven Poliomyelitisfalles einigermaßen möglich machen, wenn kein direkter Zusammenhang mit einem typischen Paresefall aufzudecken ist.

Der von vielen Autoren abgegrenzte Typus eines Abortivfalles mit gastroenteritischen Symptomen oder mit Symptomen von seiten des Respirationstraktes läßt sich in eine Gruppe der „einfachen" Abortivfälle oder Abortivfälle mit uncharakteristischen Symptomen zusammenfassen. Hier ist die Diagnose vereinzelt auftretender Fälle auf Grund der Symptome nicht möglich. Paresefälle, welche von den gleichen Symptomen begleitet werden, lassen sich der gleichlautenden Gruppe zurechnen („einfache" im Gegensatz zu „meningitischen" oder „ataktischen" usw.). Im Hinblick auf die Lähmungen können die Paresefälle, außerdem in spinale, bulbäre und cerebrale (encephalitische) oder in Kranialnerven, Hals-, Extremitäten- und Rumpflähmungen eingeteilt werden.

Krause hat in sein Schema auch die rezidivierenden Formen aufgenommen. Mir scheint es zweckmäßiger, diese auszulassen. Diese Gruppe kann nämlich nicht in Gegensatz zu den anderen gestellt werden. Hier handelt es sich nur um

einen eigentümlichen Verlauf der Poliomyelitis, der sich aber auch bei meningitischen, ataktischen und anderen Formen dieser Krankheit finden kann.

Auch die Landrysche Paralyse kann in einem Schema gut fehlen, da sie ja der Hauptsache nach nur einen — übrigens nicht sehr überraschenden — Verlauf einer fortschreitenden Lähmung bezeichnet.

Wegen der hier vertretenen Auffassung bin ich geneigt, folgendes Schema aufzustellen:

Abortivfälle	Paresefälle	
1. einfache,	1. einfache	a) spinalen,
2. meningitische,	2. meningitische	b) bulbo-pontinen,
3. neuritisähnliche,	3. neuritisähnliche	mit c) cerebralen, (encephalitischen bzw. encephalitisähnlichen Lähmungen.
4. ataktische,	4. ataktische	
5. spastische,	5. spastische	
6. choreatische.	6. choreatische	

Es sind im vorhergehenden schon viele Fälle, die zu diesen verschiedenen Gruppen gehören, mitgeteilt worden. Ich will daher durch das Anführen neuer Exempel nicht ermüden, sondern begnüge mich, auf Kapitel VII—VIII zu verweisen, wo die verschiedenen Symptome abgehandelt werden. Aus den dort und an anderen Stellen angeführten Krankengeschichten geht hervor, wie oft man Fälle begegnet, deren Einreihung in eine gewisse Gruppe sehr schwierig ist. Bei der unendlichen Menge von Kombinationen, die zwischen motorischen und sensiblen Reiß- und Ausfallserscheinungen auftreten können, ist es auch erklärlich, wie schwer es oft sein muß, einen Fall auf einen bestimmten Typus zurückzuführen.

Nicht zuletzt aus diesem Grunde finde ich den Wert der hier mitgeteilten Schemata zur Einteilung der Poliomyelitis nicht allzu groß. Doch können sie in didaktischer Hinsicht ihre Berechtigung haben.

Ganz besonders um das Auge für die in diagnostischer Hinsicht und speziell für die Diagnose der Abortivfälle wichtigen Symptome zu schärfen, habe ich diesen Versuch einer neuen Einteilung hier anführen zu sollen geglaubt.

XII. Diagnose.

Es ist ganz klar, daß das Stellen einer Frühdiagnose bei einer so ernsten Krankheit wie der Poliomyelitis von großer Bedeutung ist. Man hat sich auch bemüht, hierfür feste Anhaltspunkte zu gewinnen.

Nach der allgemeinen Auffassung — der besonders die Studien Ed. Müllers zugrunde liegen — bietet das Frühstadium hauptsächlich folgende Symptome: Schmerzen, Hyperästhesie, profuse Schweiße und Leukopenie.

Dieser Auffassung kann ich mich nicht völlig anschließen.

Auch meiner Erfahrung nach sind Schmerzen und Hyperästhesie häufig früh auftretende und für die Krankheit charakteristische Symptome. Aber weder den profusen Schweißen, noch der Leukopenie kann ich diese Bedeutung beimessen. Ich selbst habe viele Kranke gesehen, bei denen profuse Schweiße auftraten, vielleicht sogar häufiger als bei anderen fieberhaften Erkrankungen. Besonders oft war dies aber nicht der Fall. Diese Auffassung teilen übrigens eine Reihe älterer und neuerer Beobachter. Medin teilt mit:

„daß Schweiße als Symptom nur bei den wenigsten Fällen besonders auffallend waren.“ Unter den späteren Beobachtern sei Peabody, Draper und Dochez genannt. Diese geben an, daß „sweating was not a prominent Symptom“ („Schwitzen war nicht ein hervorragendes Symptom“) bei den vielen Fällen, die sie beobachteten.

Was den Leukocytengehalt des Blutes anlangt, so ist es mir, wie schon in einem früheren Kapitel angeführt wurde, in keinem einzigen Fall gelungen, eine unzweifelhafte Leukopenie während des akuten Stadiums nachzuweisen. Und doch war das von mir untersuchte Material bedeutend größer als das, welches Müller zur Bildung seiner Anschauung zu Gebote stand. Auch die in Kapitel IV mitgeteilten Untersuchungen von Peabody, Draper und Dochez sind nicht geeignet, diese Auffassung zu unterstützen.

Müller scheint jetzt selbst weniger Wert auf die Leukopenie zu legen. In einer späteren Publikation (1913) erwähnt er sie auch nicht mehr unter den diagnostisch wichtigsten Kardinalsymptomen des präparalytischen Stadiums. Als solche führt er dort Hyperästhesie und Schweiße zusammen mit Lymphocytose und vermehrten Eiweißghealt des Liquor cerebrospinalis an.

Viel häufiger und für die Poliomyelitis viel charakteristischer als profuse Schweiße und Leukopenie scheinen mir die schon erwähnten ataktischen und spastisch-ataktischen Motilitätsstörungen zu sein. Das gleiche gilt von einer mehr oder weniger ausgesprochenen Nackensteife und Schmerzhaftigkeit der Bewegungen im Nacken. Diese Symptome und die schon erwähnten Schmerzen und Hyperästhesien halte ich für die wichtigsten Anhaltspunkte für die Frühdiagnose.

Wer jeden verdächtigen Fall prüft, ob sich beim Gehen ataktische oder spastisch ataktische Motilitätsstörungen zeigen, der wird gewiß gleich mir zu der Überzeugung kommen, daß diese Symptome viel häufiger sind, als man bis jetzt vermutet hat, und auch häufiger als profuse Schweiße.

Daß die ataktischen und spastischen Motilitätsstörungen gar nicht selten sind, dafür spricht auch in objektiver Weise das häufige Vorkommen derartiger Störungen auch in den hier nicht als Beispiele dieser Symptome besonders ausgewählten Krankengeschichten. Außer den in dem Abschnitt „ataktische und spastische Motilitätsstörungen“ mitgeteilten 15 Fälle (82—97) können nämlich als Beispiele ataktischer und spastischer Symptome noch 19 für ganz andere Zwecke ausgewählte Fälle angeführt werden, und zwar die Fälle 8 und 13 (s. „Handl.“), 19, 20 und 22 (S. 738, 739 und 740), 48 und 53 (s. „Handl.“), 55 und 73 (S. 759 und 754), 74 (s. „Handl.“), 76 (S. 755), 80 (s. „Handl.“), 101, 109 und 113 (S. 168, 771 und 772), 118, 128, 138 und 162 (S. 774, 780, 791 und 805).

Ataxie ist außerdem ein Symptom, das man selten bei anderen fieberhaften Erkrankungen findet. Auf jeden Fall seltener als profuse Schweiße und die anderen genannten Symptome. Daher bin ich geneigt, der Konstatierung einer Ataxie oder Spastizität eine besondere Bedeutung für die Diagnose zuzumessen. Leider sind diese Symptome, von allen meiner Meinung nach wichtigsten präparalytischen Symptomen doch die seltensten.

Vielleicht sind Schmerzen das häufigste wichtige Symptom, aber kaum seltener als diese beobachtet man Steifheit der Nackenmuskulatur. Dieses Symptom ist oft so häufig und typisch, daß es sogar medizinisch Nichtgebildeten

auffällt. So teilt z. B. Dr. Weber in seinem Jahresbericht von 1913 mit, daß die Krankheit im Distrikt Hernösand mit vielen Abortivfällen auftrat, und daß dabei ein Symptom „Steifheit und Schmerzen im Nacken so konstant war, daß die Bevölkerung der Krankheit den Namen Nackenkrankheit gab".

Nackensteifheit und andere meningitische Symptome sind manchmal so häufig und ausgesprochen, daß sie zu Fehldiagnosen verleiten. So faßte der Provinzialarzt in Nybro die 1913 dort ausbrechende Poliomyelitisepidemie zuerst als eine Cerebrospinal-Meningitis-Epidemie auf, und erst nachdem die Epidemie schon einige Zeit geherrscht hatte, wurde ihre wahre Natur aufgedeckt.

Über pathologische Veränderungen des Lumbalpunktates fehlen mir selbst eingehendere Erfahrungen. Nach den Untersuchungen anderer zu schließen, kennzeichnen sich die Veränderungen außer durch einen vermehrten Eiweißgehalt und erhöhten Druck auch noch durch einen vermehrten Zellgehalt des Liquor. Dieser besteht fast ausschließlich aus Lymphocyten. Dies wäre ein Befund, der für die Diagnose von Bedeutung sein kann.

Treten die genannten Symptome: Schmerzen, Hyperästhesie, Nackensteife, Ataxie oder spastisch-ataktische Phänomene auf und sind sie von schlaffen Paresen begleitet oder gefolgt, so unterliegt die Diagnose in der Regel keinem Zweifel. Bleiben die Lähmungen aus, so wird man den Fall wohl sicher als Poliomyelitis bezeichnen können, wenn in der gleichen Familie typische Fälle auftreten. Zweifelhafter wird die Diagnose, wenn sich keine solchen Anknüpfungspunkte finden.

Die genannten Symptome spielen jedoch bei einer großen Anzahl ganz sicher auf Poliomyelitis beruhender Fälle — wie sie u. a. im Kapitel VIII mitgeteilt wurden — eine im Krankenbilde sehr hervortretende Rolle. Hält man sich dies vor Augen, so wird einem klar, daß diese Symptome, auch wenn sie ohne Lähmungen aber mit Fieber auftreten, die Möglichkeit eines Poliomyelitisfalles nahelegen müssen. Ganz besondere Aufmerksamkeit verdienen derartige Fälle natürlich zu Poliomyelitiszeiten. Von der Epidemie von 1911 in Stockholm her kann ich mich noch gut entsinnen, wie oft man Krankheitsbilder wie die unten angeführten zu sehen bekam. Aus den Jahren vor der Epidemie kann ich mich, besonders was die ataktischen bzw. spastisch-ataktischen Symptome betrifft, nicht sicher an einen einzigen ähnlichen Fall erinnern und aus den Jahren nachher höchstens an ganz vereinzelte. Auch dies bestärkt mich in der Ansicht, es handle sich bei derartigen Krankheitsbildern nicht so selten, vielleicht sogar am meisten um Poliomyelitisfälle[1]).

---

[1]) Gerade beim Korrekturlesen (Sommer 1923) werde ich aufs neue durch den Zufall in dieser Meinung befestigt. Es kamen nämlich während der letzten Woche Juli nicht weniger als 5 typische epidemische Poliomyelitisfälle in akutem Stadium zur Aufnahme in meine Klinik, gleichzeitig aber weiter auf einmal 2 Kinder, die von akut auftretender Ataxie in den Beinen befallen waren, von der sie in kurzer Zeit genasen. Das eine von diesen Kindern war auch nackensteif. Alle diese 7 Fälle kamen von denselben Stadtvierteln, sodaß hier offenbar eine kleine epidemische Gruppensammlung vorliegt, was die Deutung der Ataxiefälle als abortive Poliomyelitisfälle sehr wahrscheinlich macht. Allerdings habe ich seit der großen letzten Epidemie eine derartige Häufung bzw. gleichzeitiges Auftreten von typischen Poliomyelitisfällen und von Fällen mit akut eintretender Ataxie nicht beobachtet. (Bemerkung zu der Korrektur.)

Fall 159. Sixten K., 8 Jahre. Stockholm.

Erkrankte am 14. 6. 1911 mit Erbrechen und Frösteln und konnte nur schwer stehen, dabei stützte er sich nicht auf die Ferse, sondern auf die Zehenspitzen. Klagt auch über Schmerzen im Kopf und den beiden Beinen.

15. 6. Steht und geht am liebsten auf den Zehenspitzen. Im übrigen sind Gehen und Laufen normal. Schon am Abend desselben Tages geht er wieder ganz normal, indem er den ganzen Fuß gleichmäßig belastet. Klagt über Kopfschmerzen. Patellarreflexe hochgradig gesteigert. Andeutung eines Fußklonus an beiden Beinen. Lebhafte Bauchdecken- und Cremasterreflexe.

27. 6. Patellarreflexe noch immer sehr gesteigert. Wernstedt.

Fall 160. Margit J., 2 Jahre, 2 Monate. Stockholm.

Das Kind hatte einige Zeit an Bronchitis gelitten, doch hatte es sich wieder ganz erholt, als die Mutter zum ersten Male am 11. 5. 1911 merkte, daß es beim Greifen mit der linken Hand unsicher sei. Diese Unsicherheit nahm zu, auch begann das Kind unsicher zu gehen. Oft fiel sie um und konnte dann nicht allein aufstehen.

18. 5. Deutliche Schwierigkeit, sich der rechten Hand zu bedienen. Soll sie mit dieser Hand etwas ergreifen, so geschieht es mit ataktischen, tremorähnlichen Bewegungen des Armes und der Hand. Der Gang weicht deutlich von der Norm ab, ist unsicher, spastisch-ataktisch (sie stellt sich gerne auf die Zehenspitzen). Patellarreflexe lebhaft gesteigert. Andeutung eines Fußklonus. Das rechte Bein scheint etwas rigider als das linke. Der rechte Fuß gerät oft in eine krampfhafte Spitzfußstellung. Auch der Triceps- und Cubitalreflex beiderseits gesteigert. Kein Facialisphänomen. Babinski positiv.

25. 5. Zustand unverändert. Derselbe spastisch-ataktische Gang. Lebhaft gesteigerte Reflexe und Fußklonus an beiden Beinen, Arm und Hand wie früher.

2. 6. Wurde in ungebessertem Zustand entlassen. Die Symptome sind die gleichen wie bei der Aufnahme.

27. 6. (Nachuntersuchung.) Geht jetzt gut. Anhaltende Ataxie in dem Arm und gesteigerte Patellarreflexe. Wernstedt.

Fall 161. Emma J., 3 Jahre, 4 Monate. Stockholm.

Erkrankte am 29. 6. mit Fieber und Erbrechen. Sie wollte schon damals nicht stehen. Wenn man sie gestern (2. 7.) auf den Boden stellte, so zitterte sie am ganzen Körper.

3. 7. Bewegungen der Arme und Hände normal. Sitzt im Bett. Sie geht nur sehr schwer. Sie stellt sich dabei breitspurig hin und geht mit gespreizten Beinen, vorsichtig, langsam und etwas wankend. Der Patellarreflex läßt sich am linken Bein manchmal auslösen, am rechten Bein gar nicht oder nur andeutungsweise. Babinski rechts und links positiv. Bauchdeckenreflexe normal. Tricepsreflexe fehlen. Rachen gerötet; auf den Tonsillen ein dünner, unbedeutender Belag.

4. 7. Der Gang ist noch immer breitspurig und unsicher. Der Patellarreflex ist zeitweilig besonders rechts deutlich auslösbar.

5. 7. Krisisähnlicher Temperaturabfall. Heute hört man über der rechten Lunge in der Fossa infraclavicularis Bronchialatmen und Bronchophonie. Auch der Perkussionsschall ist hier und in der Fossa supraclavicularis etwas verkürzt. Der Gang ist heute viel schlechter, sie geht breitspurig und auffallend mehr steif mit zitternden, etwas federnden Schritten. Beim Versuch zu gehen fällt sie sehr leicht hin, was früher nicht der Fall war. — Sie geht jetzt auch sehr ungern. Wenn man sie auffordert zu gehen, so legt sie sich auf den Boden. Auch dabei scheint sie ihre Bewegungen nicht richtig bemessen zu können, sondern fällt einfach auf die Nase. Patellarreflex heute an beiden Beinen lebhaft gesteigert. Auch der Plantar-, Bauchdecken- und die Armreflexe sind lebhaft.

6. 7. Der Gang ist noch immer äußerst unsicher, federnd und breitspurig. Sie steht mit geschlossenen Füßen, ohne zu wackeln. Patellarreflexe lassen sich an beiden Beinen schwer auslösen.

7. 7. Patellar-, Achillessehnenreflexe und Babinski an beiden Beinen. (Triceps-, Masseter- und Bauchdeckenreflexe schwach.) Kein Ulnar- oder

Radialreflex. Der Gang ist noch immer derselbe, äußerst vorsichtig, wackelnd und etwas federnd. Steht noch immer mit geschlossenen Füßen, ohne zu wackeln.

9. 7. Der Gang ist etwas sicherer. Das Kind ist frisch und munter, sitzt im Bett und spielt seit einigen Tagen. Patellarreflex an beiden Beinen normal, vielleicht etwas gesteigert. Babinski rechts und links positiv. Achillessehnenreflex rechts und links auslösbar.

11. 7. Geht besser, aber immer noch etwas wackelnd. Patellarreflexe sehr lebhaft. Andeutung eines Fußklonus an beiden Beinen.

13. 7. Noch immer deutliche Schwierigkeiten beim Gehen. Sie gerät leicht ins Wackeln, geht vorsichtig, breitspurig und schlaff wie ein gichtbrüchiger Greis. Sie geht viel besser, wenn man sie an der Hand führt. Patellar- und Achillessehnenreflexe lebhaft. Plantarreflexe träge. Babinski an beiden Beinen positiv, aber nicht jedesmal auslösbar. Zeitweilig ein leichter Fußklonus links, rechts nur angedeutet.

18. 7. Sie geht noch immer breitspurig mit vorsichtigen „linkischen" Schritten. Manchmal wackelt sie, als wäre sie nahe daran, die Balance zu verlieren.

28. 7. Geht und läuft unbehindert. Patellarreflex an beiden Beinen lebhaft, besonders links. Achillessehnenreflex links lebhaft, rechts träge. Plantarreflexe unbedeutend. Bauchdeckenreflexe normal. Kein Ulnar-, Triceps- und Radialreflex. Wernstedt.

Man würde bei dem oben genannten, wie in dem folgenden Fall wohl nie zögern, die Diagnose Poliomyelitis zu stellen, wären sie wie bei dem letztgenannten Fall gleichzeitig mit typischen Poliomyelitisfällen in derselben Familie aufgetreten.

Fall 162. Sven Harald A., 3 Jahre. Uddarp, Kirchspiel Tranemo.

Das Kind erkrankte am 22. 7. 1911 mit heftigem Fieber und Nackensteife. Es traten keine deutlichen Lähmungen auf. Am dritten Tage trat Ataxie auf und es konnte seine Beine nicht beherrschen. Es war hyperästhetisch, benommen und hatte gesteigerte Reflexe. Die Ataxie verschwand in den der einwöchentlichen Fieberperiode folgenden Wochen.

(Am 18. 7. war sein 8jähriger Bruder einen Tag lang mit Fieber krank gewesen. Am 26. 7. erkrankte eine 4jährige Schwester mit ausgedehnten Lähmungen am Rumpf und den Extremitäten). Dr. Larsson, Svenljunga.

Im Anschluß daran will ich nicht unterlassen ein paar von Dr. Hamne und Ekman beobachtete und als Poliomyelitis gedeutete Fälle mitzuteilen. Es ist natürlich fraglich, ob die bei diesen Patienten zur Beobachtung gekommenen Symptomenkomplexe wirklich das Resultat einer Poliomyelitisinfektion waren. Die Krankheitsbilder an und für sich sind aber schon so interessant, daß sie hier angeführt zu werden verdienen, da ja auch die Möglichkeit einer Poliomyelitis vorliegt. Es ist schwer, diese Erkrankung mit größerer Wahrscheinlichkeit auf eine Tetanus- oder eine andere Infektion zurückzuführen.

Fall 163. Georg N., 3 Jahre. Viggedala.

Wurde nach einigen Tagen Unwohlseins und Schnupfens am 8. 3. 1913 mit Erbrechen, Fieber, Schmerzen im Kopf und in den Beinen bettlägerig.

10. 3. Der Zustand hat sich verschlechtert. Ununterbrochene Krämpfe in den Beinen. Temperatur 39°. Sensorium frei. Keine Trübung des Bewußtseins. Der ganze Körper ist druckempfindlich. Hyperästhesie der Haut und Druckempfindlichkeit der tiefer liegenden Muskeln. Die Arme sind frei von Erscheinungen. Der Nacken ist etwas steif. Der Rumpf liegt starr und steif; wendet man das Kind in die Seitenlage, so zeigt sich ein deutlicher Opisthotonus. Es läßt sich nur unter Schwierigkeiten und indem er sich dagegen anstemmt und jammert, in sitzende Stellung bringen. An Lungen, Herz, Nieren, Leber und Milz kein pathologischer Befund.

Kein Exanthem. Dann und wann Erbrechen. Das Abdomen ist steif und hart wie der ganze Rumpf. Kein vasomotorisches Phänomen der Haut, kein Dermographismus, keine Trousseauschen Flecke, keine Marmorierungen. Dagegen reichliche Schweißsekretion.

Die unteren Extremitäten sind ein interessantes Untersuchungsfeld. Alle Muskelgruppen der Schenkelbeine und der Waden befinden sich in einem ununterbrochenen Kontraktionszustand. Stellung in Rückenlage: leichte Flexion im Hüftgelenk, Knie und Sprunggelenk (Plantarflexion) mit stark ausgeprägter bilateraler Adduction. (Die Innenseite der Schenkel und Knie fest aneinandergepreßt.) Die gesamte Gewebsmasse des Oberschenkels ist beiderseits gleichsam nach oben in die Muskelregion konzentriert, das suprakondyläre Gebiet erscheint sonderbar leer, abnorm schmal, gleichsam eingefallen und von den stark angespannten Sehnensträngen begrenzt. Die Kontraktionsfigur der einzelnen Muskelgruppen läßt sich deutlich ablesen. Der Kontraktionszustand ist der Dauer und Intensität nach unverändert. Die Kontraktionen werden nicht wie beim Tetanus reflektorisch ausgelöst. Sie treten auch nicht intermittierend oder in Intervallen auf, sondern deuten auf eine permanent einwirkende Reizung (spinal?) mit permanentem Effekt hin. In meinen Armen hängend konnte das Kind kein einziges Gelenk zu einer Gangbewegung aktivieren. Hautreflexe (Bauchdecken- und Plantarreflexe) sowie die Patellarreflexe lebhaft, deutlich pathologisch gesteigert.

12. 3. Bei der Beobachtung im Schlaf fanden sich alle Bewegungen (Wenden von einer Seite auf die andere, bequeme Lage der Beine) frei und natürlich. Der Kontraktionszustand der Muskeln war gelöst, sie waren weich und nur die Adductoren des linken Schenkels waren noch etwas gespannt und hart. Die natürliche Gestalt des Schenkels war wieder hergestellt, der Suprakondylärtrakt bis auf eine leichte rinnenförmige Einziehung auf der Innenseite des linken Schenkels wieder ausgefüllt. Nirgends lassen sich paralytische Veränderungen wahrnehmen. Temperatur 10 Uhr nachmittags 37,2°.

Auch in wachem Zustand sind die Bewegungen im Bett ganz frei. Keine Kontraktion der Muskeln. Kein Opisthotonus. Nacken ganz frei. Patellar- und Hautreflexe scheinen noch etwas lebhaft. Dr. Hamne, Slite.

Fall 164. Artur E., 8 Jahre. Ingvallsbenning, Kirchspiel Hedemora.

Erkrankte am 15. 1. 1913 mit Diarrhöe. Am folgenden Tage Erbrechen und Schmerzen im Nacken.

16. 1. Patient ist bei klarem Bewußtsein. Manchmal jammert er. Empfindlichkeit des etwas steifen Nackens. Spricht gut. Keine deutliche Veränderung des Gesichtes Rechter Arm und rechtes Bein in Beugestellung fixiert. Deutliche Steife der Beugemuskulatur, die gegen passive Streckung einen Widerstand bietet. Berührungs- und Schmerzsinn scheinen normal. Schmerzen im Nacken und linken Knie, Beiderseits außergewöhnlich lebhafte Patellarreflexe. Rechts Dorsalklonus. Schlägt die Zähne zusammen. Kein eigentliches Knirschen.

24. 1. Die Steifheit der Beugemuskeln ist im Abnehmen.

31. 1. Kann die rechte Hand in den Nacken legen. Stützt sich auf den rechten Ellenbogen und bewegt die Zehen des rechten Fußes.

20. 5. Bewegt sich ganz unbehindert. Dr. Ekman, Hedemora.

Auch ein dritter von Dr. Wolde in Uddevalla mitgeteilter und als Poliomyelitis gedeuteter Fall möge trotz der unsicheren Diagnose hier angeführt werden.

Fall 165. David O., 8 Jahre. Uddevalla.

Wurde am 5. 3. 1913 in das Epidemiespital von Uddevalla aufgenommen. War 8 Tage krank. Hatte Zuckungen im Gesicht und konnte sich nur mit Mühe im Bett aufrichten. Die Augenlider „hatten sich bewegt". Er hatte sich langsam und träge bewegt und sein ganzer Körper war empfindlich. Die „Zuckungen im Gesicht" traten besonders bei Gemütsbewegung auf.

5. 3. Wenn man den Patienten anspricht, so befindet sich seine mimische Muskulatur in eigentümlicher Bewegung, hauptsächlich Freude ausdrückend. Der Mund zieht sich

auseinander wie zu einem breiten Lächeln. (Der Patient gibt gar keine Schmerzen an.) Die Augenlider fast geschlossen, so daß nur eine spaltförmige Öffnung entsteht. Er hält den Nacken vollständig steif, als wäre er eins mit dem Rücken. Bei der Aufforderung sich aufzurichten wendet sich der Patient mit dem Ausdruck eines humoristischen Lächelns langsam und steif auf eine Seite, stützt sich mit steifem Rücken und ausgestreckten Beinen auf die Ellenbogen, führt die Beine steif bis zum Boden und stellt sich vorsichtig auf. Wenn er jetzt zu gehen versucht, so hält er die Beine abduziert und den Körper in den Hüftgelenken nach vorne gebeugt. Die unteren Extremitäten werden im Knie und Fußgelenk unflektiert nach vorne geschoben. Dabei sind die Füße gleichsam an den Boden geheftet. Spastisch-paretischer Gang. Temperatur 37,5°.

6. 3. Nackensteife. Steifheit der Kiefergelenke. Die Muskeln der hinteren Extremitäten sind gespannt. Beim Versuch zu gehen spannen sich die Muskeln noch mehr an. Die Beine sind steif wie Pflöcke. Stehend kann sich der Patient nicht umdrehen. Er steht ratlos da, mit abduzierten Beinen und in den Hüftgelenken nach vorne gebeugt. Rücken und Nacken vollkommen steif, gleichsam in einem unzertrennlichen Zusammenhang. Wenn die Pflegerin den Patienten aufhebt um ihn ins Bett zu tragen, liegt er mit gerader und steifer Haltung wie ein Turner. Die Arme sind paretisch und können im Ellenbogen nicht gebeugt werden. Patellarreflexe deutlich, ja sogar lebhaft. Afebril.

8. 3. Er kann die Augenlider besser heben und den Mund leichter öffnen. Manchmal treten Krämpfe in der Unterkiefermuskulatur auf. Keine Schmerzen. Nackensteife.

10. 3. Der lächelnde Gesichtsausdruck besteht noch. Nackensteife gebessert.

17. 3.—19. 3. Patellarreflex fehlt. Er geht wie ein schleichender Jäger. Nackensteife verschwunden. Arme frei beweglich. Kann einen Gegenstand vom Boden aufheben.

25. 3. Der Patient ist außer Bett. Patellarreflexe auslösbar.

27. 3. Patellarreflexe deutlich. Der Gang ist normal, das linke Knie aber etwas steif.

5. 4. Bei der Entlassung symptomfrei.

Dr. Wolde, Uddevalla[1]).

Es sei auch folgender als Poliomyelitis diagnostizierter Fall in Kürze angeführt.

Fall 166. Johan A. Station Frövi. Kirchspiel Näsby.

Erkrankte am 1. 12. 1911 mit Fieber und Benommenheit. Nach 3 Tagen Nackensteife. Der Kopf wurde nach rückwärts gezogen. Reizbar. Nicht ohne Bewußtsein. Patellarreflexe erloschen. Am 4. oder 5. Tag „Steifheit des rechten Armes und beider Beine. Arme und Beine wurden zusammengezogen.“ „Die Steifheit und die Contracturen verschwanden allmählich.“ Nach 4—5 Wochen wieder ganz gesund. „Nachdem er das Bett verlassen hatte, ging er anfangs auf den Zehenspitzen.“ „Solange die Steifheit der Glieder bestand, starke Schmerzen.“ Dr. Larsson, Örebro.

---

[1]) Einen ähnlichen, erst als Tetanus diagnostizierten und behandelten Fall erwähnt Hamilton (Lancet 1909, S. 423). Ein 3jähriger Knabe erkrankte am 16. 7. mit Fieber. Er wurde rigid in der Kiefermuskulatur und konnte am 19. 7. nur wenig den Mund öffnen. Er war druckempfindlich, hatte ein sardonisches Lächeln wie Tetanuskranke und konnte weder schlucken noch sprechen. Während der Behandlung mit Tetanusserum traten indessen am 27. 7. Facialisparese, Paresen im Rücken, Nacken, Armen und Beinen wie auch in der Brustmuskulatur ein. Der Zustand besserte sich. Daß es sich hier um einen Fall von epidemischer Poliomyelitis handelte, ist sehr wahrscheinlich. Ob es sich allein hierum gehandelt oder dazu ein komplizierender Tetanus vorgelegen hat, läßt sich nicht sicher entscheiden.

Es wäre wünschenswert, daß Fälle wie die 4 hier angeführten, besonders wenn sie zu Poliomyelitiszeiten auftreten, auf Poliomyelitisvirus und Immunkörper untersucht würden. So könnte ihre wahre Natur vielleicht besser aufgeklärt werden.

Die epidemische Kinderlähmung kann zur Verwechslung mit einer ganzen Reihe anderer Krankheiten Anlaß geben. Dies ist besonders am Anfang, vor dem Auftreten der Lähmungen der Fall. Wird das Krankheitsbild durch eine Angina, durch heftige gastro-intestinale Symptome oder solche vom Respirationstrakt dominiert, liegt es nahe, die Krankheit als eine einfache Diarrhöeerkrankung, als einen Rachenkatarrh oder eine Bronchitis aufzufassen. Da hat man hauptsächlich nach einem der charakteristischen Initialsymptome zu fahnden. Besonders in Zeiten von Poliomyelitisepidemien tut man klug, jeden Fall mit Diarrhöe, Rachenkatarrh oder Bronchitis kritisch zu beurteilen und genau zu untersuchen.

Anderseits können gerade Reizsymptome, die bei dieser Krankheit so häufig auftreten, zu falschen Diagnosen Anlaß geben.

So begünstigen die oft heftigen Schmerzen eine Verwechslung mit Polyneuritis. Treten auch noch katarrhalische Symptome von seiten der Respirationswege auf, so entsteht ein Krankheitsbild, das oft sehr an Influenza erinnert.

Oft klagen die Patienten über Schmerzen in den Gelenken. Dies und die Schmerzhaftigkeit der Bewegungen legt den Gedanken an rheumatische Affektionen nahe. Auch Schwellung der Gelenke kann aber bei Poliomyelitis auftreten. Dies kann die Diagnose noch mehr erschweren. Die Möglichkeit einer Mischinfektion ist wohl dann nicht auszuschließen.

Was die Polyneuritis anlangt, so ist sie im Kindesalter selten. Besonders die toxische tritt oft symmetrisch auf. Auch hat sie in der Regel einen protrahierteren Verlauf als die epidemische Poliomyelitis. Es fehlt auch das akute febrile Stadium. Oder es liegt, wie bei den postdiphtherischen Polyneuritiden, sehr weit zurück. Der Verdacht, es habe sich bei einer ganzen Anzahl als infektiöser Polyneuritis gedeuteter Fälle um Poliomyelitis gehandelt, sei sie anatomisch auf das zentrale oder periphere Nervensystem lokalisiert, scheint nicht ganz unbegründet.

Auch meningitische Symptome können zu Fehldiagnosen verleiten. Man nimmt in solchen Fällen manchmal eine Meningitis als Ursache der Symptome an. Bei der epidemischen Cerebrospinalmeningitis tritt aber meist ein stärkerer Opisthotonus auf. Sie tritt auch hauptsächlich im Winter auf, während die Poliomyelitis eine ausgesprochene Sommerkrankheit ist. Ein wertvolles differentialdiagnostisches Mittel haben wir im Lumbalpunktat. Der Liquor cerebro-spinalis eines Poliomyelitiskranken ist klar, mit einer geringen Steigerung des Zellgehaltes (Lymphocyten). Bei der Cerebrospinalmeningitis wie bei den anderen eitrigen Meningitiden ist die Lumbalflüssigkeit hauptsächlich durch polynucleäre Zellen getrübt. Größere differentialdiagnostische Schwierigkeiten bietet eine heftig einsetzende tuberkulöse Meningitis.

In der Regel geht dieser Krankheit jedoch ein längeres Prodromalstadium voraus. Sowohl die tuberkulöse als die cerebro-spinale Meningitis verlaufen in

der Regel progredienter als die Poliomyelitis. Auch weisen die beiden erstgenannten Krankheiten seltener ausgebreitete Extremitäten und Rumpflähmungen auf. Auch sind die cerebralen Symptome bei den Meningitiden störender und anhaltender als sie es bei der Poliomyelitis zu sein pflegen.

Auch mit anderen Krankheiten kann die Poliomyelitis verwechselt werden. Es würde aber zu weit führen hier auf dieselben einzugehen. Mehr als Kuriosität möchte ich erwähnen, daß in einer der mir zugänglichen Krankengeschichten angeführt ist, daß eine Operation wegen appendicitisähnlichen Symptomen gemacht wurde. Doch fand man im Abdomen alles in Ordnung. An einem der folgenden Tage trat Lähmung eines Beines und der Blase auf.

In einem anderen Fall wurde die Krankheit als Diphtherie aufgefaßt und man schritt wegen den Atembeschwerden zur Tracheotomie. Es zeigte sich bald darauf, daß keine Diphtherie, sondern Poliomyelitis vorlag.

XIII. Prognose.

Die abortiven Fälle von epidemischer Kinderlähmung verlaufen günstig. Nur die meningitischen machen einigemal eine Ausnahme.

Es kommt nämlich dann und wann ein Fall mit unzweifelhafter Poliomyelitis vor, der letal verläuft, obwohl keine Lähmungen, wohl aber meningitische Symptome aufgetreten sind. Diese Fälle sind somit der Gruppe der abortiven Fälle zuzurechnen. Es fragt sich aber, ob dies unter allen Umständen richtig ist. Sicherlich ist der Tod bei vielen, vielleicht bei den meisten letal verlaufenden Fällen eine Folge der Respirationslähmung, wenn den Angaben nach auch keine Lähmungen aufgetreten sind. Die Umgebung war eben nicht imstande, die Todesursache richtig zu beurteilen[1]).

Fälle mit Paresen endigen mit vollständiger Ausheilung, mit restierenden Lähmungen oder mit dem Tode. Die Größe der einzelnen Gruppen ist bei den verschiedenen Epidemien verschieden. In der Regel dürfte die Gruppe der restierenden Paresen die größte sein.

Aber gleich nach dieser Gruppe kommt wohl im allgemeinen jene, die die vollkommen ausgeheilten Fälle umfaßt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Gruppe manchmal die größere ist, ja vielleicht ist dies die Regel. Hierzu sind nämlich die Fälle mit ganz unbedeutenden oder rasch verschwindenden Lähmungen zu rechnen. Diese Fälle mit leichten Paresen laufen aber Gefahr, überhaupt nie zur Kenntnis des Arztes zu gelangen. Viel kleiner als die genannten ist die Gruppe, die die letal verlaufenden Fälle umfaßt.

In dem großen Material, das dieser Arbeit zugrunde liegt, sind $^1/_5$ (etwa 20 $^0/_0$) aller Paresefälle letal verlaufende. Wie sich die beiden anderen Gruppen — die der ausgeheilten und die mit restierenden Paresen — in diesem Material zueinander verhalten, kann durchaus nicht genau beantwortet werden.

Nicht einmal die Hälfte der Frageformulare über Paresefälle gibt überhaupt Aufschluß darüber. In 2,857 Fällen, bei denen der Ausgang angegeben ist, sind 1,073 Fälle (37,5 $^0/_0$) als vollkommen wieder hergestellt bezeichnet. In mehr als der Hälfte dieser Fälle (619) waren die Lähmungen innerhalb der

[1]) In der von mir aufgestellten Statistik habe ich alle unter meningitischen Symptomen verlaufenden letalen Fälle der Gruppe „Lähmungsfälle“ zugerechnet, selbst dann, wenn „keine Lähmungen“ angegeben waren.

ersten 2 Monate verschwunden. In 35 Fällen ist angegeben, die Lähmungen wären nach Ablauf der ersten 2 Monate verschwunden. Was die übrigen 419 Fälle anlangt, so ist nicht angegeben, wann die Lähmungen verschwanden.

Soweit ich es beurteilen kann, dürfte sich ein wesentlicher Teil dieser Angaben auf den Zustand bei der Entlassung aus dem Spital beziehen. Da der Aufenthalt im Spital im allgemeinen weniger als 2 Monate gedauert hat, so gehören zu den Fällen, bei denen restierende Paresen angenommen wurden, sicherlich viele, die sich späterhin noch ganz erholt haben.

Daher stellen die 37,5% der geheilten Fälle sicherlich einen zu niedrigen Prozentsatz dar. Aus der Zusammenstellung läßt sich somit der Schluß ziehen, daß ein großer Teil der überlebenden Paresefälle schließlich vollständig ausheilte, und daß bei vielen Fällen dies schon in den 2 ersten Monaten erfolgte.

Zum Vergleich seien hier die von Wickman über die Epidemie von 1905 mitgeteilten Zahlenergebnisse genannt. Bei einer von ihm nach $1^1/_2$ Jahren vorgenommenen Nachuntersuchung der überlebenden Paresefälle fand er 233 von 530 „geheilt". Das wären 44%.

Eine genau, wenn auch auf ein kleines nur aus Stadtbevölkerung bestehendes Material gegründete Untersuchung liegt der Statistik Dr. Asplunds zugrunde, der im Auftrag des Gesundheitsamtes von Stockholm den Ausgang der in der Epidemie von 1911 in der Hauptstadt aufgetretenen Paresefälle untersuchte. Von 139 überlebenden Paresefällen, die Mitte Dezember 1911 und Ende Februar 1912 untersucht wurden, waren 37 (26,6%) symptomfrei, während 102 (73,4%) restierende Paresen aufwiesen. Von diesen 102 Fällen boten aber 48 (34,5%) so geringe Lähmungen, daß keine oder eine sehr geringe Einschränkung der Arbeitsfähigkeit zu vermuten war. Zusammen mit den vollkommen ausgeheilten bilden sie 61,1% aller überlebenden Paresefälle. Bei 54 überlebenden Fällen, das ist bei mehr als $^1/_3$, waren die durch die Krankheit gesetzten Schäden so groß, daß sie eine große Herabsetzung der Arbeitsfähigkeit oder vollkommene Arbeitsunfähigkeit bedingten.

Was die Prognose bei den einzelnen Fällen anlangt, so haben wir dafür wenig Anhaltspunkte. Aus den bereits mitgeteilten Berechnungen (Tab. VII. S. 766) geht hervor, daß nach dem 5. Tage die Chancen groß sind, daß überhaupt keine Lähmungen auftreten. Nur in etwa einem Zehntel aller Paresefälle sind die Lähmungen später aufgetreten. Nach dem 10. Tage ist die Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausganges ebenso gering (s. Tab. XII, S. 791). Was den Ausgang der Lähmungen oder ihren Rückgang anlangt, so fand Asplund in Übereinstimmung mit Wickman die Prognose für das Säuglingsalter und für das spätere Kindesalter (10—15 Jahre) schlechter wie für die übrigen. Die beste Prognose gibt das Alter von 5—10 Jahren.

Bis zu einem gewissen Grade stehen uns Mittel zur Verfügung, um zu beurteilen, wo die Paresen auftreten werden. Wie aus den im vorhergehenden Kapitel angeführten Verhältnissen hervorgeht, treten die Lähmungen oft oder vielleicht besser gesagt in der Regel dort auf, wo sensible oder motorische Reizerscheinungen als Vorboten erscheinen.

Aber weder in der Höhe des Fiebers, in der Dauer des akuten Stadiums, noch sonst in irgendeinem Symptom haben wir einen Anhaltspunkt für die

Beurteilung des Verlaufes, der Ausbreitung der Lähmungen oder deren Rückgang. Es ist nicht immer bei den Fällen, die mit hohem Fieber und stürmischen Symptomen verlaufen, daß sich die schwersten Folgen etablieren. Es scheint mir sogar recht auffallend, daß gerade bei den meningitischen Formen, welche gewöhnlich mit heftigen Symptomen und unter dem Bilde einer schweren Krankheit verlaufen, wenig auffallende Schäden zurückbleiben. Auch viele abortive Fälle verlaufen unter hohem Fieber und heftigen Symptomen. Anderseits sieht man oft wenig auffallende Symptome, geringe und rasch wieder verschwindende Temperatursteigerungen von den schwersten Schäden gefolgt. Wie aus Fall 6 (S. 730) hervorgeht, können bei so gut wie afebril verlaufenden Fällen Lähmungen, ja sogar der Tod eintreten. Auffallend oft treffen tödlich verlaufende Fälle, besonders die Landrysche Paralyse, Personen, die vollkommen frei von cerebralen Symptomen sind und die bis zum Eintritt des Todes bei klarem Bewußtsein bleiben. Daß nicht immer die Fälle mit den schwersten und ausgebreitetsten Lähmungen die längste Reparationszeit beanspruchen, sondern daß sie oft schneller verschwinden als geringfügige Lähmungen, geht unter anderem aus dem weiter unten mitgeteilten Fall 169 hervor. In diesem Fall verschwanden die ausgebreiteten Lähmungen sogar erstaunlich schnell.

Der Rückgang der Lähmungen erfolgt jedoch, worauf schon im Kapitel X hingewiesen wurde, hauptsächlich in den ersten Wochen und Monaten des Reparationsstadiums. Sind daher schon mehrere Monate nach dem Einsetzen der Lähmungen verflossen, so ist eine bedeutende Besserung der noch bestehenden Lähmungen weniger wahrscheinlich. Doch können unter günstigen Umständen auch noch ein oder mehrere Jahre nach dem akuten Stadium Besserungen eintreten. Über derartige ermunternde Resultate berichten u. a. Petrén und Ehrenberg, Peabody, Draper und Dochez. Wodd teilt einen Fall mit, bei dem durch 2 Jahre hindurch jeden Abend Massage angewendet wurde. Bei diesem Fall trat die bedeutendste Besserung im 2. Jahre auf. Im 3. Jahre wurde der Patient vollkommen wieder hergestellt.

Die schlechteste Prognose geben gewiß die Fälle mit Respirationslähmung. Nur 39 aller Fälle mit Respirationslähmung blieben am Leben. Wenn wir Respirationslähmung bei allen (1,337) letal verlaufenden Fällen annehmen, so würden nur 2,8% aller Respirationslähmungen günstig enden. Daß die leichtesten Fälle die relativ günstigste Prognose geben, ist natürlich. Aber auch bei Fällen mit Respirationslähmung kann man Überraschungen erleben. Scheinbar hoffnungslose Fälle können noch gut ausgehen. Dies beweisen u. a. folgende Beispiele:

Fall 167 siehe „Handl."

Fall 168. Valborg Å., 6 Jahre, Jönköping.

Erkrankte am 1. 11. 1911 mit Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen. Am 4. Tag traten Lähmungen am Rumpf, am rechten Bein und der Respirationsmuskulatur auf. Hochgradige Bronchitis, die durch die Respirationslähmung unterhalten wird. Diese war so hochgradig, daß man ihre Versuche zu Husten nur sehen, die Hustenstöße aber nicht hören konnte. Die Expektoration wurde nur dadurch möglich gemacht, daß man die Pflegerin instruierte, sie solle, so bald sie die Patientin husten sah, oder diese nach Hilfe verlangte, den Brustkorb im Takt mit den

Hustenversuchen zusammenzudrücken. Noch nach einem Monat waren die Hustenstöße sehr schwach. Die Patientin wurde lange als moribund betrachtet.

Dr. Lundborg, Jönköping.

Fall 169. Lars, H. 32 Jahre. Uddevalla.

Erkrankte am 3. 12. 1912 mit Diarrhöe, Schwindel und Erbrechen. Wurde bald wieder gesund.

6. 12. Wieder Schwindel, Diarrhöe und Erbrechen.

7. 12. Fühlte sich wohl.

8. 12. Wieder Diarrhöe, Müdigkeit und Schwindel. Parese beider Arme. Nur die Finger können noch bewegt werden. Die Beine sind beweglich, aber nicht kräftig.

9. 12. Vollkommene Lähmung des Rumpfes und der Extremitäten. Nur die Augen und Augenlider können noch bewegt werden. Er atmet mühsam. Kann den Trachealschleim nicht abhusten, der ihn zu ersticken droht. Schlucken sehr schwierig. In der Nacht auf den 10. 12. Todesangst.“ Langsam kehrte die Beweglichkeit der Arme wieder, er konnte sich unter Aufbietung aller Kräfte im Bett aufrichten und den Schleim abhusten. Dann schlief er sehr tief. Am Morgen des 10. 12. konnte er sich vollkommen unbehindert bewegen.

Dr. Wolde, Uddevalla.

Daß unter den in Tabelle XIII angeführten Lähmungsfällen diejenigen mit Rumpflähmungen die größte Sterblichkeit aufweisen, ist natürlich, da ja die Respirationsmuskulatur diesem Körpersegment zugehört. Die Hälfte (50,7 %) aller Fälle mit Rumpflähmungen sind letal verlaufen.

Tabelle XIII (XV).

Mortalität im Hinblick auf die Verteilung der Lähmungen auf die verschiedenen Körpersegmente.

Lokalisation der Paresen	Anzahl der Fälle	davon gestorben	
		Anzahl	%
Kranialnervenparese	767	232	**30,4**
Hals- und Nackenparese	333	102	**30,6**
Rumpfparese	1,601	813	**50,7**
Armparese	2,372	477	**20,1**
Beinparese	4,519	541	**12,0**

Was die Sterblichkeit von Fällen mit Lähmungen in anderen Körperteilen anlangt, so finden wir, daß Fälle mit Lähmungen im Hals, Nacken und den Kranialnerven sich ungünstiger stellen als solche mit Lähmungen der oberen Extremitäten. Diese weisen wieder eine höhere Mortalität als die Fälle mit Lähmungen der unteren Extremitäten auf.

Die Mortalität der Fälle mit Lähmungen der unteren Extremitäten beträgt nur (s. Tab. XIV) 12,3 %. Also nur halb so viel wie die der Fälle mit Lähmungen der Arme (24 %). Außerdem weisen die Fälle mit doppelseitigen Lähmungen eine etwa 4mal so große Mortalität auf als die mit einseitigen. Auf 11 % Todesfälle unter den einseitig Gelähmten kommen 40,2 % unter denen mit doppelseitigen Armlähmungen. Auf 4,4 % letal verlaufende Fälle mit einseitiger Beinlähmung kommen 16,6 % mit doppelseitiger.

Tabelle XIV (XVI).

Übersicht über die Mortalität der Fälle mit Lähmungen der Extremitäten.

Lokalisation der Paresen	Anzahl der Fälle	davon gestorben	
		Anzahl	%
Armlähmungen	2335	560	24,0
Beinlähmungen	4409	541	12,3
Einseitige Armlähmungen	1296	142	11,0
Doppelseitige Armlähmungen	1039	418	40,2
Einseitige Beinlähmungen	1582	70	4,4
Doppelseitige Beinlähmungen	2827	471	16,6

30% aller Fälle mit Paresen der Kranialnerven oder mit Hals- und Nackenlähmungen verlaufen letal (s. Tab. XIII). Das relativ ungünstige Ergebnis dieser Fälle ist nicht überraschend. Die Stelle im Rückenmark, die bei Lähmung dieser Körpersegmente (Hals und Kopf) betroffen wird, liegt in der Nähe des Respirationszentrums und der Wurzelfasern des kräftigsten Respirationsmuskels — des Diaphragmas. Wird das Cervicalmark oder der Bulbus angegriffen, so läuft das Respirationszentrum bei einer Ausbreitung des Prozesses größere Gefahr, ergriffen zu werden, als wenn der Prozeß von den distal liegenden Arm-, Rumpf- und Beinsegmenten ausginge. Da das Segment für die oberen Extremitäten den Kernen des Phrenicus, der Intercostalnerven und der auxiliären Respirationsmuskulatur benachbart ist, ist aus demselben Grund von einer Lähmung der oberen Extremitäten öfter eine Vergesellschaftung mit Respirationslähmung zu erwarten, als dies bei einer Parese der unteren Extremitäten der Fall ist.

Daß diese Annahme sich auch in der Praxis bewahrheitet, geht aus der höheren Mortalität der Fälle mit Armlähmungen, als der mit Beinlähmungen hervor (s. Tab. XIII und XIV).

Tabelle XV (XVII).

Sterblichkeit der Fälle mit Lähmungen der Kranialnerven.

Lokalisation der Paresen	Anzahl der Fälle	davon gestorben		
		Anzahl	%	
Augenmuskellähmung	231	40	17,3	
Facialislähmung	314	46	14,6	
Schlundlähmung	245	149	60,8	
Zungenlähmung	43	16	37,7	44%
Sprachlähmung	121	56	46,3	
Kaumuskellähmung	22	3	13,6	

Von Interesse ist auch die Zusammenstellung der Tab. XV. Aus ihr geht hervor, daß von allen Lähmungen der Kranialnerven die Schlundlähmungen die ominösesten sind. Mehr als die Hälfte aller Fälle mit Schlundlähmungen, 60,8%, verlaufen letal. Die Ursache dieser hohen Mortalität wie auch diejenige

der Zungen- und Kehlkopflähmungen ist ebenfalls darin zu suchen, daß die entsprechenden Kerne in unmittelbarer Nähe des Respirationszentrums und den Kernen der Phrenicuswurzeln liegen.

Über das Untersuchungsresultat kann man zusammenfassend sagen, daß

fast alle Fälle (97,2%) mit Respirationslähmung,
mehr als die Hälfte aller Fälle mit Schlundlähmungen,
jeder 2. mit Rumpflähmung,
fast jeder zweite mit Zungen- und Sprachlähmung,
jeder 3. mit Hals- und Nackenlähmung,
jeder 4. oder 5. mit Armlähmung,
jeder 6. oder 7. mit Facialis-, Augen- oder Kaumuskellähmung und
jeder 8. Fall mit Lähmung der unteren Extremitäten ist tödlich verlaufen.

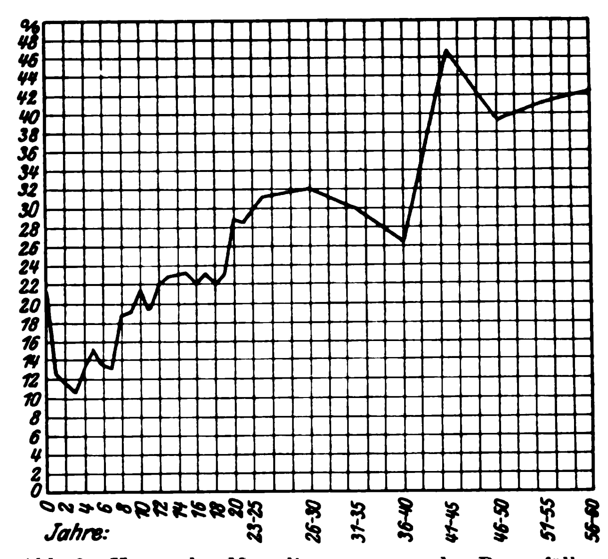


Abb. 2. Kurve der Mortalitätsprozente der Paresefälle in den verschiedenen Lebensjahren.

Übrigens ist die Prognose im Hinblick auf die Mortalität für ältere Kinder und Erwachsene schlechter als für jüngere Kinder. Wickman, der als erster die Aufmerksamkeit hierauf gelenkt hat, äußert sich wie folgt: „Hand in Hand mit dem Abnehmen der Morbidität geht eine auffallende und nicht unbedeutende Steigerung der Mortalität. Während sie bei den jüngsten Altersklassen ja bis zum 11. Jahr relativ niedrig bleibt, schnellt sie im Alter von 11—14 Jahren plötzlich auf 28,6%, um sich mit unbedeutenden Schwankungen bis zum 32. Jahr auf diesem Niveau zu halten. Nach dieser Zeit sind die Fälle so selten, daß sie Zufälligkeiten unterworfen sind. Nimmt man Durchschnittsziffern für die beiden Zeitabschnitte 0—11 und 12—32 Jahren, so erhält man 12,2% und 27,9%."

Bei der von mir untersuchten Epidemie in unserem Lande verteilen sich die tödlichen Fälle anders als es Wickman angibt. Das bedeutend größere Material, das mir zur Verfügung stand (1,239 Fälle gegen 145 von Wickman) macht es wahrscheinlich, daß die aus demselben gewonnene Mortalitätskurve die normalen Verhältnisse, unabhängig von den Einflüssen des Zufalles, genauer wiedergibt. Das Studium dieser Kurve dürfte daher des Interesses nicht entbehren.

Die Kurve zeigt (s. Abb. 2), daß in dem frühen Kindesalter (unter 1 Jahr) 21% aller Fälle letal verlaufen. Im Kleinkinderalter sinkt die Mortalität rasch und ziemlich bedeutend. Das Minimum findet sich bei 3jährigen Kindern.

Von den in diesem Alter erkrankten Kindern gingen nur 10 % ad exitum. In den folgenden Jahren erfährt die Kurve eine beständige, wenn auch unregelmäßige Steigerung. Im 10. Jahr erreicht sie die Höhe des Ausgangspunktes. Von den erkrankten 10jährigen sterben nämlich ebenfalls 21 %.

Tabelle XVI (XVIII).

Übersicht über die Mortalität unter den Lähmungsfällen in den verschiedenen Lebensjahren. Aus der Poliomyelitisepidemie 1911—1913 in Schweden.

Alter in Jahren	Paresefälle			Alter in Jahren	Paresefälle		
	Anzahl	davon gestorben			Anzahl	davon gestorben	
		absolut	%			absolut	%
0	306	66	**21,5**	40	17	3	**17,6**
1	567	72	**12,7**	41	11	8	**72,7**
2	606	72	**11,9**	42	11	4	**36,4**
3	543	56	**10,3**	43	6	4	**66,7**
4	438	59	**13,5**	44	3	—	—
5	439	64	**14,6**	45	7	4	**57,1**
6	365	50	**13,7**	46	8	5	**62,5**
7	305	40	**13,1**	47	5	3	**60,0**
8	271	49	**18,8**	48	4	1	**25,0**
9	215	41	**19,1**	49	2	—	—
10	252	54	**21,4**	50	2	1	**50,0**
11	218	42	**19,3**	51	5	2	**40,0**
12	210	46	**21,9**	52	2	2	**100,0**
13	159	36	**22,6**	53	3	2	**66,7**
14	175	40	**22,8**	54	4	—	—
15	177	41	**23,2**	55	1	—	—
16	188	41	**21,8**	56	4	1	**25,0**
17	156	36	**23,1**	57	1	1	**100,0**
18	128	28	**21,9**	58	3	1	**33,3**
19	100	23	**23,0**	59	3	1	**33,3**
20	115	33	**28,7**	60	5	1	**20,0**
21	99	28	**28,3**	61	2	—	—
22	71	28	**39,4**	62	2	1	**50,0**
23	64	19	**29,7**	63	—	—	—
24	60	18	**30,0**	64	1	—	—
25	38	11	**28,9**	65	—	—	—
26	44	17	**38,6**	66	—	—	—
27	38	10	**26,3**	67	3	1	33,3
28	37	10	**27,0**	68	—	—	—
29	21	9	**42,8**	69	—	—	—
30	31	9	**24,3**	70	—	—	—
31	29	10	**34,5**	71	—	—	—
32	24	7	**29,2**	72	—	—	—
33	13	4	**30,8**	73	1	—	—
34	14	4	**28,6**	74	—	—	—
35	18	5	**27,8**	75	—	—	—
36	15	7	**46,7**	76	—	—	—
37	8	1	**12,5**	77	—	—	—
38	8	3	**37,5**	78	1	1	**100,0**
39	11	2	**18,2**	79	1	1	**100,0**
				Summa	**6,700**	**1,239**	—

Im ganzen folgenden Dezennium hält sich die Kurve auf einer durchschnittlichen Höhe von 22 %. Um das 20. Lebensjahr erfolgt eine beträchtliche Steigerung. Während der zwei folgenden Dezennien (20—40 Jahren) verläuft die Kurve im großen und ganzen auf demselben Niveau. In diesen Jahren beträgt die Durchschnittsmortalität 30 %. Um das 40. Jahr tritt wieder eine bedeutende Steigerung ein, worauf die Kurve in den zwei folgenden Dezennien (40—60 Jahre) wieder auf derselben Höhe bleibt. In diesen Jahren beträgt die Durchschnittsmortalität 42 %.

Die Mortalität bei dieser Epidemie war somit im großen ganzen im späteren Kindesalter (10—15 Jahren) ungefähr doppelt, zwischen 20—30 Jahren etwa dreifach und zwischen 50—60 Jahren c : a vierfach so groß wie im Kleinkinderalter.

Der Unregelmäßigkeit des Verlaufes der Kurve nach den zwei ersten Dezennien, darf man nicht zu viel Wichtigkeit beimessen. Die Anzahl der tödlich verlaufenden Fälle in diesem späteren Alter ist doch so weit klein (s. Tab. XVI), daß sie nicht unabhängig vom Zufall sind. Stünde ein noch größeres Material zur Verfügung, so würden sich diese Unregelmäßigkeiten wahrscheinlich ausgleichen. Die Kurve gibt aber doch als allgemeine Regel an, daß die Mortalität im ersten Lebensjahr relativ groß ist, daß sie rasch bis zu ihrem Minimum im Kleinkinderalter sinkt um dann wieder unaufhörlich zu steigen.

Daß die Prognose quo ad vitam nach der Pubertätszeit für das männliche Geschlecht schlechter ist als für das weibliche, scheint aus der schon im ersten Kapitel erwähnten Verteilung der Mortalität auf die beiden Geschlechter hervorzugehen.

XIV. Behandlung.

Über die Behandlung bei Poliomyelitis habe ich nur wenig zu sagen. Leider steht die Wissenschaft heute noch schlecht gerüstet da, um auf eine erfolgreiche Art gegen diese Krankheit ins Feld zu ziehen. Wir besitzen kein spezifisches Mittel, welches eine allgemeine Anwendung in der Praxis gestatten würde. Gewiß können wir von Menschen oder Affen, die die Krankheit durchgemacht haben und immunisiert sind, spezifische Immunsera gewinnen und mit diesen — wie auch schon in gewissen Fällen berichtet worden ist (u. a. Netter, Sophian, Wells — günstige Effekte erzielen. Die Schwierigkeit der Herstellung solcher Sera schließt aber einen allgemein verbreiteten Gebrauch aus.

Unter allen Mitteln, von denen eine direkte Einwirkung auf den Virus angenommen wird, und die daher vielfach gebraucht werden, steht das Hexamethylentetramin an erster Stelle. Ich selbst habe mich von dem therapeutischen Wert dieses Mittels nicht überzeugen können. Bei der Beurteilung dieses Mittels darf man nämlich nicht vergessen, daß eine ganze Reihe von Lähmungsfällen trotz sehr heftig einsetzender Symptome ohne irgend welches Dazutun nicht selten relativ günstig verlaufen. Dies scheint mir besonders — wie schon erwähnt — bei jenen Fällen zuzutreffen, die unter mehr oder weniger auffallenden meningitischen Symptomen verlaufen — eine Beobachtung, die schon Medin gemacht hat. Ich habe den Eindruck, als hätten gerade jene Fälle, bei denen man einen günstigen therapeutischen Effekt dieses Mittels gesehen zu haben meinte, der Gruppe der meningitischen Fälle angehört.

Doch scheint das Mittel, wenn man es vorsichtig anwendet und Symptome von der Blase beachtet, unschädlich. Vom theoretischen Standpunkt aus gesehen erscheint es nicht unmöglich, daß es die Wirkung des Poliomyelitisvirus abschwächt. Die Anwendung des Mittels scheint somit berechtigt, und zwar in kurativer und prophylaktischer Hinsicht. Nach meinem Ermessen soll es daher sowohl bei konstatierter Poliomyelitis wie bei einem Verdacht darauf gegeben werden. Es scheint daher nicht unratsam, bei dem Auftreten eines Poliomyelitisfalles auch den Gesunden (wenigstens den Kindern) in der Umgebung des Kranken mäßige Dosen von Hexamethylentetramin zu verabreichen. Bei Kindern von einigen Jahren sollte eine Dosis von wenigen Gramm nicht überschritten werden. Ältere Kinder bekommen mehr und Erwachsene bis zu 8—10 g täglich. Es ist ratsam, das Mittel in kleinen Dosen den ganzen Tag und Nacht hindurch zu reichen.

Von besonderer Wichtigkeit ist die persönliche Pflege des Kranken. In dieser Hinsicht können wir durch unser Eingreifen und unsere Disposition günstig wirken, vielleicht schon während des akuten Stadiums, sicherlich aber während des Reparationsstadiums.

Während des akuten Stadiums braucht der Kranke so viel Ruhe wie möglich. Besonders wichtig ist die Vermeidung stärkerer körperlicher Anstrengungen. Wie die folgenden Krankengeschichten zeigten, treten plötzliche und bedeutende Verschlechterungen oft im Anschluß an derartige Anstrengungen auf, sodaß man sich nur schwer von der Idee losmachen kann, diese wären wirklich der Anlaß der Verschlechterung gewesen.

Fall 170. Lisa F., 1 Jahr. Huskvarna.

Erkrankte am 12. 9. 1911 mit Fieber, heftigem Erbrechen und Durchfall. Später am Tage deutliche Facialis- und Abducensparese. Die ersten stürmischen Symptome gingen rasch zurück.

Am nächsten Tag, den 13. 9., schien die Patientin, die fieberfrei war, wieder wie gesund, weshalb die Mutter, entgegen den Weisungen des Arztes, das Kind anzog und herumgehen ließ. Nach ein paar Minuten fiel das Kind zusammen, während das rechte Bein plötzlich schlaff wurde. Auch der rechte Arm wurde paretisch.

Dr. Hjorton, Huskvarna.

Fall 171. Adil T., 11 Jahre, Huskvarna.

Erkrankte am 23. 9. mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber, Durchfall, Schmerzen im Rücken, Angina, besonders lästiger Nacken- und Rückensteife, Somnolenz und Schweißen.

24. 9. Starke Abducensparese im rechten Auge.

25. 9. Parese des rechten Armes und beider Beine.

Hyperreflexie im Knie und Fußklonus, fast vollständig fehlender Bauchdecken- und Cremasterreflexe.

27. 9. Die Parese der Arme und des Beines haben sich gebessert, Abducens unverändert.

28. 9. Trotz des Verbotes das Bett zu verlassen, stand er in dem Augenblick auf, da die Pflegerin im Nebenzimmer beschäftigt war, um das W.-C. aufzusuchen. Es gelang ihm bis dorthin zu kommen. Er fühlte dann wie Beine und Rücken schlaff wurden. Er hielt sich aufrecht, indem er die Hände an beiden Seiten des Sitzbrettes stemmte und durch die gestreckten Arme den im Schultergürtel hängenden Körper aufrecht hielt. Erneuerte Fiebersteigerung während 4 Tagen.

28. 9.—10. 10. Heftige Schmerzen in den Gelenken und im ganzen Körper, besonders aber in den Oberschenkelmuskeln. Hielt auch die intakten Gelenke unbeweglich. Auch passive Bewegungen hochgradig schmerzhaft.

Wurde am 25. 10. gebessert entlassen.

Dr. Hjorton, Huskvarna.

Anstrengende Bewegungen und unachtsame Lageveränderungen erleichtern gewiß die Zirkulation und somit die Ausbreitung der Giftstoffe. Sie dürften auch das Auftreten von Blutungen in der entzündeten Rückenmarkssubstanz begünstigen. Besonders in dieser letzteren Möglichkeit dürfte wohl die Ursache so plötzlich auftretender Verschlechterungen zu suchen sein.

Es ist somit sicher von größter Bedeutung, daß der Patient während des akuten Stadiums vollständige Bettruhe einhält, auch ist bei Untersuchungen und Lageveränderungen die größte Vorsicht anzuwenden.

Aus diesem Grund sind auch alle Mittel, die die Zirkulation anregen, besonders diejenigen, die Blutkongestionen hervorrufen, zu vermeiden. Daher scheinen mir auch schweißtreibende Bäder oder Einpackungen während des akuten Stadiums nicht ohne Risiko zu sein. Sollen derartige Mittel angewendet werden, so darf dies nur im Anfang der Krankheit geschehen, bevor sie sich entwickelt hat und bevor die Lähmungen drohen oder schon einzusetzen begonnen haben. Der Hauptsache nach, also dann, wenn die Diagnose noch unsicher ist.

Im übrigen haben wir uns auf eine symptomatische Behandlung zu beschränken, die sich dem jeweiligen Fall anpassen muß.

Schon in einem frühen Stadium ist es wichtig, allenfalls vorhandenen Lähmungen eingehende Aufmerksamkeit zu schenken. Manche Contractur kann durch geeignete und dem Fall angemessene Gegenmaßregeln (Fixationsverband und Bewegungen) verhindert oder ihre Folgen abgeschwächt werden. Dies muß man schon während des akuten Stadiums scharf im Auge haben.

Ist das akute Stadium abgeschlossen und kann man vermuten, daß die entzündlichen Prozesse in guter Heilung begriffen sind (etwa nach 14 Tagen), so kann man (falls sich nicht Schmerzen bei den Bewegungen hindernd in den Weg stellen) anfangs vorsichtig, später energischer beginnen durch Bäder, Massage, Gymnastik und elektrische Behandlung den allgemeinen Stoffwechsel und besonders den der gelähmten Extremitäten anzuregen, um die Regeneration zu erleichtern und Atrophien vorzubeugen. Vor allem ist es wichtig, die paretischen Muskeln zur Arbeit anzuregen. Was die elektrischen Ströme anlangt so glaube ich, daß man mit den faradischen, welche kräftigere und anhaltendere Kontraktionen auslösen als die galvanischen, bessere Resultate erzielt. In der Gymnastik scheinen mir aus demselben Grund die aktiven Widerstandsbewegungen die wichtigsten. Doch auch bei dieser Behandlung muß man vorsichtig sein. Wird diese Behandlung zu energisch betrieben, so ermüden die Muskeln und der gewünschte Erfolg bleibt aus. Dabei ist es angemessen, die Behandlung nach der von Lovett angegebenen Weise mit Messung der Muskelkraft zu kontrollieren.

Diese Behandlung ist unermüdlich monatelang — bis zu Jahren hindurch — fortzusetzen. Man kann nicht genug hervorheben, wie wichtig diese früh einsetzende und unermüdlich fortgesetzte Behandlung der bestehenden Lähmungen für das Erzielen guter Resultate ist. Gerade darum ist es besonders zu beklagen, daß bei den Kinderlähmungsepidemien unseres Landes bisher eine so große Zahl Poliomyelitisfälle nicht in Spitälern gepflegt oder wenigstens von einem Arzt überwacht werden konnte.

Leider ist es oft nicht möglich, auf den fernab von den ärztlichen Stationen liegenden Höfen auch nur auf eine annähernd befriedigende Weise für die armen

Opfer der Kinderlähmung Fürsorge zu treffen. Das Wissen um diese traurigen Verhältnisse muß jeden Arzt daran erinnern, daß er wenigstens für die schweren Lähmungsfälle eine frühzeitige Aufnahme in ein Krankenhaus zu erlangen versuchen muß. Ist dies nicht möglich, so muß man sich mit Anweisungen begnügen. Den Angehörigen aber muß man einschärfen, daß sie sich nicht in die schweren Folgen der Krankheit resignieren dürfen, sondern mit dem Arzt auch in Kontakt bleiben müssen, nachdem der Kranke das akute Stadium überwunden hat.

Ein großer Teil der Fälle muß sich früher oder später an den Chirurgen oder Orthopäden wenden. Doch könnte die Zahl dieser Fälle sicherlich bedeutend verringert werden, wenn alle Kranken von Anfang an in eine ausreichende Pflege und Überwachung kämen. Es scheint mir der Frage wert, ob es bei diesen im ganzen Lande aufflammenden Epidemien nicht eine wohlbedachte Maßregel und eine richtig angewendete Ausgabe wäre, schon während des Herrschens der Epidemie Ärzte — am besten spezialausgebildete — auszusenden, die den Auftrag hätten, die zu Hause gepflegten Paresefälle aufzusuchen und sich zu überzeugen ob die Gegenmaßregeln, die gegen eine unnötige Invalidität ergriffen werden können, auch wirklich ergriffen werden.

Schließlich möchte ich noch die Frage der Bekämpfung der Kinderlähmungsepidemien berühren. Auch hier müssen wir erkennen, daß die Mittel, die wir zur Eindämmung der Krankheit besitzen, unzureichende sind.

Die zeitraubenden und teuren Untersuchungen, die nötig sind, um die in einer Epidemie massenhaft auftretenden Virusträger festzustellen, machen es noch unmöglich sie in genügender Ausdehnung aufzuspüren. Damit sind aber auch die Möglichkeiten, die uns zur effektiven Verhinderung einer Weiterausbreitung zu Gebote stehen, eng umgrenzt.

Es wäre denkbar, daß eine vollständige Isolierung, nicht nur des Kranken und seiner Umgebung, sondern des ganzen Epidemiegebietes, von der Außenwelt eine Weiterverbreitung der Krankheit ganz bedeutend behindern würde. Derartige Vorkehrungen sind aber, wie ohne weiteres erhellt, undurchführbar.

Der jetzige lebhafte Verkehr bietet den Virusträgern leider eine besonders günstige Gelegenheit zur Verbreitung des Giftes. Ist daher eine Epidemie bereits ausgebrochen und haben sich noch dazu mehrere Herde gebildet, so haben wir wenig Aussicht, mit den im Bereich der Möglichkeit liegenden Isolierungsmaßnahmen in nennenswerter Weise hemmend auf die Ausbreitung der Epidemie einzuwirken. Daher muß man von Isolierungsmaßnahmen, die das soziale und ökonomische Leben abschnüren, absehen.

Es ist ganz klar, daß der geeignetste Augenblick für ein erfolgreiches Eingreifen der allererste Beginn der Epidemie ist. In diesem Augenblick sind scharfe Maßnahmen, auch wenn sie für die Bevölkerung Störungen mit sich bringen, am Platz. Die Familien, in denen die ersten Poliomyelitisfälle auftreten, sind so vollständig wie möglich von der Mitwelt zu isolieren. Man hat sie so lange isoliert zu halten, als man noch Virusträger unter ihnen vermuten kann (zu deren Nachweis kann man auch das Experiment heranziehen). Aber auch die Familien, Geschäfte, Schulen und andere Arbeits- oder Versammlungsorte, mit denen knapp vor der Erkrankung eine nähere Berührung erfolgt ist, sollten beobachtet bzw. wenn möglich isoliert werden. Haben diese Maßnahmen nicht

den gewünschten Erfolg, so ist es aus den schon genannten Gründen nicht ratsam, auch weiterhin so strenge Maßnahmen anzuwenden. Es dürfte dann in der Regel zweckmäßiger sein, sich mit der Isolierung des Kranken, eventuell seiner Umgebung zu begnügen. Für den Kranken soll diese Zeit nicht weniger als 4—6 Wochen, für die Gesunden nicht weniger als 14 Tage (nach dem letzten Krankheitsfall) betragen. Mit solchen Maßnahmen treffen wir wenigstens jene Stellen, bei denen wir in der Regel mit Recht den virulentesten Virus vermuten.

Im übrigen ist es wünschenswert, in Gegenden, wo die Kinderlähmung epidemisch ist, so viel wie möglich Versammlungen von Leuten aus verschiedenen Orten zu vermeiden. Daher sind Märkte, Zusammenkünfte, Vergnügungsreisen, Tanzunterhaltungen, Theater und ähnliche Vorstellung, sowie Schul- und Kirchgang usw. einzustellen. Dies soll nicht nur in dem Herde und dessen unmittelbaren Nähe erfolgen, sondern dies gilt für eine weite umgebende Zone.

Daß die Ausscheidungen aus Mund und Nase sowie die Exkremente der Erkrankten oder der Poliomyelitisverdächtigen durch Desinfektionsmittel unschädlich gemacht werden müssen, braucht wohl kaum betont zu werden.

X. Über den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus.

Ein Beitrag zu seiner Klinik und Pathogenese.

Von

Albert Schüpbach-Bern.

> **Sunt duo primaria icteri genera, primae classis icterus a vitio hepatis, alterius speciei icteritia a causa solutiva sanguinis.**
>
> **Bianchi, Historia hepatica, 1710**[1]).

Inhalt.

---

[1]) Zit. nach Frerichs: Klinik der Leberkrankheiten.

Literatur.

Adler: Chemisch-physikalische Untersuchungen an Gallenfarbstoffen und Cholesterin. Verhandl. d. 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922.

Banti: Splenomegalia con cirrhosi hepatica, Lo Sperimentale. Sez. biol. fasc. 5—6. 1894.

Barlow und Shaw: Inheritance of recurrent attacks of jaundice and of abdominal crises, with hepato-splenomegaly. Clin. soc. transact. Vol. 35. 1902.

Beckmann: Über Isolysine und Autolysine beim hämolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126. 1918.

— Über atypische Fälle von hämolytischem Ikterus. Ebenda Bd. 130. 1919.

Benjamin und Sluka: Über eine chronische mit Ikterus einhergehende Erkrankung des Blutes. Berlin. klin. Wochenschr. 1907.

Bergel, S.: Die Lymphocytose, ihre experimentelle Begründung und biologisch-klinische Bedeutung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 20. 1921.

Bergh, Hijmans v. d.: Der Gallenfarbstoff im Blute. Leyden und Leipzig 1918.

— La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin par la méthode de la réaction diazoique. Presse méd. 1921.

Bieling und Isaac: Intravitale Hämolyse und Ikterus. Klin. Wochenschr. 1922 sowie 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922.

Bittdorf: 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922.

Blankenhorn: Arch. of internat Med. Vol. 27. 1921.

Borchardt: Über das Vorkommen von Gallensäuren beim Ikterus und den Icterus dissociatus. Klin. Wochenschr. 1922.

Bordet: Traité de l'immunité. Paris 1920.

Botazzi: Richerche ematologische; la milza come organo emocatatonistico. Sperimentale Vol. 48. 1894.

Botzian: Beiträge zum Bilirubingehalt des menschlichen Serums bei Gesunden und Kranken. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. 1920.

Brechet: Ephémér. méd. 1826.

Brissaud und Bauer: Sur la résistance des globules rouges chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1907.

Brulé: Les ictères hémolytiques acquis. Thèse de Paris 1909.

— Recherches récentes sur les ictères. Paris 1919.

— Les ictères hémolytiques, in: Traité de Pathol. méd. de Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix. Tom. 12. 1920.

Brulé, Garban und Weißmann: L'étude de la bilirubine du sérum sanguin peut-elle aider à reconnaitre la nature d'un ictère? Presse méd. 1922.
Cantacuzène: Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoquées chez le lapin par les injections du sérum hémolytique. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 14. 1900.
Chauffard: Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. Semaine méd. 1907.
— Laroche et Grigaut: Le taux de la choléstérinémie chez les hépatiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1911.
— et Vincent: Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu. Semaine méd. 1909.
Chvostek: Morbus Basedowi und die Hyperthyreosen. Berlin 1917.
Curschmann: Über seltene Formen der pluriglandulären Insuffizienz (mit Xanthosis, familiärem Ikterus, hypothyreogenem Ödem). Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87. 1919.
v. Domarus: Methodik der Blutuntersuchung. Berlin 1921.
Domenici: Sur la histologie de la rate normale. Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol. Tom. 12 et 13. 1900/01.
Ebnöther: Das Zusammenwirken von Leber und Milz (Beiträge zur Physiologie der Drüsen von L. Asher). Biochem. Zeitschr. Bd. 72. 1916.
Ehrlich und Morgenroth: Über Hämolysine. Berlin. klin. Wochenschr. 1900.
Eppinger: Ikterus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 1. 1908.
— Hepatolienale Erkrankungen. Berlin 1920.
— Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus, in Kraus und Brugsch: Spez. Pathol. u. Therap. Bd. 6. 1920.
Ernst und Szappanyos: Bilirubin in der überlebenden Milz. Klin. Wochenschr. 1922.
Feigl und Querner: Bilirubinämie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 9. 1919.
Finlayson: Glasgow hosp. reports 1899.
Follet et Chevrel: Hémorrhagies sous-arachnoidiennes spontanées chez des jeunes gens; considérations pathogéniques; nouvel exemple de biligénie hémolytique. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1910.
Frerichs: Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig 1858.
Frey, E.: Über die Blutkörperchen zerstörende Tätigkeit der Milz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133. 1920.
Freymann: Beitrag zur Kenntnis weiterer allgemein-pathologischer Beziehungen beim hereditären hämolytischen Ikterus. Klin. Wochenschr. 1922.
Froin, G.: Hématolyse, pigments biliaires et cellule hépatique. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1906.
— Hématolyse intra- et Hématolyse extravasculaire. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1907.
Gaisböck: Klinik hämolytischer Anämien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110. 1913.
Gänßlen: Über hämolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140. 1922.
Géraudel: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tom. 8. 1906.
Gilbert et Chabrol: L'hémolyse splénique dans l'intoxication par la Toluylendiamin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1911.
— et Lerebouillet: Cholémie simple familiale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1905.
Giraud: Les groupes sanguins. Presse méd. 1919.
Graf: Zur chirurgischen Therapie des hämolytischen Ikterus. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 130. 1911.
Grunenberg: 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922.
Guillain et Laroche: Evolution des hémolysines dans deux cas d'hémorrhagie méningée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1909.
— et Troisier: Du rôle des hémolysines en pathologie. Rapport au Congr. franç. de méd. 1911.
Guizetti: Hämolytischer kongenitaler Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 52. 1912.
Handovski: Untersuchungen über partielle Hämolyse. Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 69. 1912.
Haselhorst: Eine neue quantitative Bestimmungsmethode von Bilirubin im Blutserum. Münch. med. Wochenschr. 1921.

Herxheimer: 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922.
Herzfeld: Über eine einfache Urobilinbestimmungsmethode. Schweiz. med. Wochenschrift 1922.
— Über eine einfache Bilirubinbestimmungsmethode im Blutserum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139. 1922.
Holzer und Mehner: Über quantitative Bilirubinbestimmungsmethoden im Blute. Klin. Wochenschr. 1922.
Hoppe-Seyler: Die Krankheiten der Leber. Wien u. Leipzig 1912.
Huber: Über die Blutveränderungen bei Icterus haemolyticus. Berlin. klin. Wochenschr. 1913.
Hulot et Ramon: Anémie posthémorrhagique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1901.
Jaffe: Identität des Hämatoidins und Bilirubins. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 23. 1862.
Janski: Hämatologische Studien bei Psychotikern. Jahrb. f. Psychiatr. u. Neurol. Bd. 11. 1907.
Joannovicz und Pick: Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 7. 1910.
Jones: Arch. of internat Med. Vol. 29. 1922.
Kahn: Über hämolytischen Ikterus und seine Beeinflussung durch Splenektomie. 30. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1913.
Kaznelson: Beitrag zur Entstehung des hämolytischen Ikterus. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 1. 1920.
— Beobachtungen über paroxysmale Kältehämoglobinurie und Kälteikterus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138. 1921.
Kober: Hämoglobinurie bei Stieltorsion einer Ovarialcyste. Zentralbl. f. Gynäkol. 1901.
Landsteiner: Wien. klin. Wochenschr. 1907.
— und Leiner: Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Bd. 38. 1905.
Langhans: Pigmentbildung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 49. 1870.
Lepehne: Untersuchungen über Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132. 1920.
— Weitere Untersuchungen über Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135. 1921.
Leschke: Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
Lewin: Zur Entstehung des erworbenen hämolytischen Ikterus. Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Berlin, 1919.
Lichtwitz: Über chronischen acholurischen Ikterus mit chronischer Splenomegalie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106. 1912.
— Klinische Chemie. Berlin 1918.
Limbeck: Resistenz der roten Blutkörperchen. Prager med. Wochenschr. 1890.
Lommel: Über die sog. Bantische Krankheit und den hämolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109. 1913.
Lüdke: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den hämolytischen Ikterus. Münch. med. Wochenschr. 1918.
Luzzato: Über die Zahl der vital färbbaren roten Blutkörperchen. Fol. haematol. Bd. 13. 1912.
Meulengracht: Die klinische Bedeutung der Untersuchung auf Gallenfarbstoff im Blute. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132. 1920.
— Über die Erblichkeitsverhältnisse beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137. 1921.
— Ein Bilirubincolorimeter behufs klinischer Bestimmung der Bilirubinmenge im Blute. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137. 1921.
— Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus. Leipzig 1922.
Meyerstein: Über pathologischen Blutzerfall. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 12. 1913.
Michaelis: Eine neue Form der Hämoglobinurie. Dtsch. med. Wochenschr. 1901.
Minkowski: Chronischer Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie, Nierensiderose. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1900.

Minkowski: 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Diskussion.
— und Naunyn: Über den Ikterus durch Polycholie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21. 1886.
Morawitz: Die hämolytischen Anämien in Mohr und Staehelin: Handb. d. inn. Med. 1. Aufl. Bd. 4.
— Über Indikationen der Milzexstirpation. Klin. Wochenschr. 1922.
Moß: Studien über Isoagglutinine und Isohämolysine. Fol. serol. Bd. 5. 1910.
Mosse: Zur Frage des hämolytischen Ikterus. Berlin. klin. Wochenschr. 1913.
— Pathologie und Therapie des hämolytischen Ikterus. Halle 1921.
— Die Polyglobulie in Kraus und Brugsch: Spez. Pathol. u. Therap. Bd. 8.
Mouriquand et Bouchut: L'ictère dans la maladie de Basedow. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1908.
Müller: Studien über Uringallensäuren. Schweiz. med. Wochenschr. 1921.
— Studien über die Bedeutung der Uringallensäuren für Klinik und Pathologie. Schweiz. med. Wochenschr. 1922.
Murchison: Diseases of tbe lever. 1885.
Naunyn: Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31. 1919.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin u. Leipzig 1919.
Nolf: Les hémolysines au point de vue expérimental. Congr. franç. de méd., Lyon 1911.
— Pouvoir autohémolytique du suc de rate. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1912.
Nonnenbruch: Über die Ausscheidung der Gallenfarbstoffe bei experimenteller Nephritis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31. 1919.
Parisot et Heully: Le traitement des ictères hémolytiques. Semaine méd. 1913.
Parkes-Weber und Dörner: Vier Fälle von kongenitalem acholurischem (sog. hämolytischem) Ikterus in einer Familie. Lancet 1910.
Pel: Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bei entmilzten Hunden. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106. 1912.
— Über familiären hämolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106. 1912.
Pollitzer: Ein Fall von hämolytischer Splenomegalie. Wien. klin. Wochenschr. 1913.
Pribram: Hypersplenische Hämophthisen. Wien. klin. Wochenschr. 1913.
Pugliese und Luzzati: Contribution à la physiologie de la rate. Arch. de biol. 1900.
Quincke: Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 95. 1884.
Reicher: Die klinische Bedeutung der osmotischen Hämolyse. Schweiz. med. Wochenschr. 1921.
Ribierre: L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Thèse de Paris 1903.
Rich: Über die Bilirubinbildungstätigkeit der Milz. Klin. Wochenschr. 1922.
Roger, G. H.: Physiologie normale et pathologique du foie. Paris 1922.
Rosenthal: Untersuchungen zur Chemie des Blutes beim hämolytischen Ikterus mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132. 1920.
— Beiträge zur Lehre vom hämolytischen Ikterus. Verhandl. d. 32. dtsch. Kongr. d. inn. Med. 1920.
— und Holzer: Beiträge zur Lehre von den mechanischen und dynamischen Ikterusformen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135. 1921.
— und Fischer: Grundlagen der Lehre vom retikuloendothelialen Ikterus. Klin. Wochenschrift 1922.
Roth: Über die hämolytische Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106. 1912.
— Der angeborene hämolytische Ikterus. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1913.
Rusznyak und Barat: Über den Mechanismus der Resistenzveränderung der roten Blutkörperchen. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3. 1922.
Sahli: Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethoden, 6. Aufl. Leipzig und Wien 1913.
— Über das Wesen und die Entstehung der Antikörper. Schweiz. med. Wochenschr. 1920.
Sauer: Über den kongenitalen hämolytischen Ikterus und die Erfolge der Milzexstirpation. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. 1920.
Schade: Zur Genese der Gallensteine. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 8. 1910.
— 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922 (Diskussion). Ref. Klin. Wochenschr. 1922.
Schiff und Eliasberg: Icterus simplex bei Kindern. Klin. Wochenschr. 1922.

Schilling: 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922.
Schüpbach: Über perniziöse Anämie in Schwangerschaft und Wochenbett. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1913.
Seiler: Über den sog. Morbus Banti. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1911.
Stadelmann: Der Ikterus. Stuttgart 1891.
v. Stejskal: Über hämolytischen Ikterus und über das Auftreten hämolytischer Vorgänge bei diesem und bei der perniziösen Anämie. Wien. klin. Wochenschr. 1909.
Syllaba: La pathogénie de l'anémie pernic. Arch. gén. de méd. 1904.
Thannhauser: Verhandl. d. 32. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1920 (Diskussion).
— und Andersen: Methodik der quantitativen Gallenfarbstoffbestimmung im menschlichen Serum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137. 1921.
— v. Miller, Schaber und Moncorps: Der Cholesterinwechsel und seine Beziehung zur Gallensäureausscheidung. 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. Ref. Klin. Wochenschr. 1922.
Tauber: Extrauterine Gravidität und Hämoglobinurie. Prager med. Wochenschr. 1902.
Troisier: Rôle des hémolysines dans la génèse des pigments biliaires et de l'urobiline. Thèse de Paris 1910.
— et Laroche: Cit. nach Guillain et Troisier; loc. cit.
Tsuchiya: Beitrag zur Frage der Urobilinausscheidung. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 7. 1910.
Vaquez et Giroix: Ictère hémolytique. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1907.
Verzar: Neue Untersuchungen über Isohämagglutinine. Klin. Wochenschr. 1922.
Virchow: Pathologische Pigmente. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 1. 1847.
Volhard: 34. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922 (Diskussion).
Völker: Hämolytischer Ikterus. 44. Versamml. d. dtsch. Ges. f. Chirurg. 1920.
Vossius: Quantitative spektralanalytische Bestimmungen des Gallenfarbstoffes in der Galle. Diss. Gießen 1879.
Whipple und Hooper: Hematogenous and obstructive icterus. Journ. of exp. med. Tom. 17. 1913.
— — Icterus, a rapid change of hemoglobin to bile pigment in the circulation outside the liver. Journ. of exp. med. Vol. 17. 1913.
Widal, Abrami et Brulé: Les ictères d'origine hémolytique. Arch. des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang 1908.
— — Les ictères hémolytiques acquis, Rapports entre l'hémolyse et la biligénie extrahépatique. Congr. franç. de méd. Lyon 1911.
— — et Jancovesco: L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 171. 1920.
— et Joltrain: Biligénie hémolytique locale dans l hémorrhagie méningée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1909.
— et Philibert: La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1907.
— et Weißenbach: Cit, nach Brulé: Ictères hémolytiques.
Wilson: Some cases showing hereditary enlargement of the spleen. Clin. soc. transact. 1893.

Der hämolytische Ikterus ist in den letzten zwei Jahrzehnten entsprechend seiner großen allgemein-pathologischen Bedeutung klinisch wie experimentell in einem ungewöhnlichen Umfange bearbeitet worden. Trotzdem sind eine Reihe von Einzelfragen noch strittig; aber auch die beiden pathogenetischen Grundprobleme des Leidens: die Ursache des pathologischen Blutzerfalls und die Frage der anhepatischen Ikterusgenese, dürfen noch nicht als endgültig geklärt gelten. Die Publikation weiteren, von einheitlichem Gesichtspunkte aus untersuchten Krankenmaterials ist deshalb gerechtfertigt.

Der Aufführung der Krankengeschichten und Untersuchungsprotokolle soll ein Abschnitt über die Methodik des Gallenfarbstoffnachweises im Blute und der Untersuchung auf Hämolysine und Hämagglutinine vorausgehen.

I. Bilirubinnachweis im Blutserum.

Zum qualitativen Nachweis des Bilirubins kam stets die von Hijmans v. d. Bergh ausgebaute Reaktion mit dem Ehrlich - Pröscherschen Diazoreagens zur Anwendung; diese beruht auf der Bindung, die das Bilirubin und auch noch seine erste Oxydationsstufe, das Biliprasin, in neutralen und fast neutralen Lösungen mit dem Diazoniumsalz des Diazoreagens eingehen und deren Produkt das schön rot gefärbte Azobilirubin ist. Diese Reaktion hat vor andern Methoden, wie der Bilirubinreaktion am Serum mittels des Gmelinschen Verfahrens in den verschiedenen Modifikationen von Hayem, Gilbert, Scheel und der Obermeyer - Popperschen Jodsalzschichtprobe, außer ihrer starken Empfindlichkeit zwei besondere Vorteile voraus: einmal gibt das als Lutein bezeichnete Lipochrom, das im menschlichen Serum in allerdings sehr wechselnden Mengen vorkommt, die Diazoreaktion nicht; ihr zweiter und Hauptvorteil liegt in der von Hijmans v. d. Bergh empirisch festgestellten Tatsache, daß das Bilirubin des mechanisch bedingten Ikterus (Stauungsikterus), ebenso wie Galle selbst die Bindung mit dem Diazoniumsalz zu Azobilirubin ohne Alkoholzusatz eingeht (direkte Reaktion), während das Bilirubin des dynamischen Ikterus[1]), sowie anhepatisch in Blutergüssen gebildetes Bilirubin und auch Lösungen chemisch reinen Bilirubins mit dem Diazoniumsalz nur nach Alkoholzusatz kuppelt (indirekte Reaktion); ohne Alkoholzusatz tritt die Kuppelung in diesen Fällen entweder gar nicht oder dann verzögert (später als nach 3 Minuten) und unvollständig ein. Die Methode Hijmans v. d. Berghs gibt also neben dem Nachweise des Bilirubins gleich noch Anhaltspunkte, ob ein mechanischer oder ein dynamischer Ikterus vorliege. Da Azobilirubin in stark saurer Lösung eine blauviolette, in alkalischer Lösung eine grüne Farbe annimmt, so kann durch Zusatz von Salzsäure, resp. starker Natronlauge zu der erhaltenen neutralen roten Lösung die Probe gemacht werden, ob die rote Färbung auch wirklich durch Azobilirubin bedingt ist. Da die über das Biliprasin hinausgehenden Oxydationsstufen des Bilirubins (Biliverdin) die Reaktion nicht geben, so ist es geboten, die Untersuchung an möglichst frischem Serum, auf alle Fälle am gleichen Tage wie die Blutentnahme, vorzunehmen.

Hijmans v. d. Bergh hat außer dem direkten und indirekten Ausfall der Diazoreaktion noch zwei weitere Unterscheidungsmerkmale zwischen dem Bilirubin des mechanischen und demjenigen des dynamischen Ikterus gefunden, die seither bestätigt worden sind (Lepehne, eigene Beobachtungen):

1. Die Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin erfolgt beim Stehenlassen rascher in Seren mit direkter, als in solchen mit indirekter Diazoreaktion.

2. Die Adsorption des Bilirubins an das durch Alkohol gefällte Serumeiweiß erfolgt beim Bilirubin der direkten Reaktion viel ausgiebiger als bei demjenigen der indirekten Reaktion.

---

[1]) Als dynamisch bezeichnet Hijmans v. d. Bergh diejenigen Ikterusformen, bei denen die Hyperbilirubinämie entweder durch pathologisch gesteigerten Blutzerfall (hämolytischer Ikterus) oder durch Funktionsstörung der sezernierenden Leberzellen zustande kommt; Näheres in dem Abschnitt über die Pathogenese.

Diese letztere Tatsache kann vielleicht die von Botzian und auch von mir gemachte Beobachtung erklären, wonach die Intensität des Hautikterus bei gleichen Blutbilirubinwerten beim mechanischen Ikterus wesentlich intensiver ist als beim hämolytischen Ikterus.

Neuerdings hat Grunenberg gefunden, daß sich die beiden Bilirubinmodalitäten auch durch ihre Chloroformlöslichkeit unterscheiden lassen; das indirekte Bilirubin nur ist löslich, Zusatz von Alkali verhindert aber seine Löslichkeit.

Ein weiteres Unterscheidungsmoment liegt in der Harnfähigkeit der beiden Bilirubinarten. Quantitative Bestimmungen des Blutgallenfarbstoffes haben gelehrt, daß das Bilirubin erst eine bestimmte Konzentration im Blute erreichen muß, bevor es durch die Nieren ausgeschieden wird. Der Schwellenwert für die Harnausscheidung liegt wie derjenige für das Auftreten von Hautikterus bei einem Bilirubinspiegel von $^1/_{50000}$—$^1/_{60000}$. Nun hat Hijmans v. d. Bergh festgestellt, daß das Bilirubin der indirekten Diazoreaktion überhaupt nicht harnfähig ist, daß es also zu einer Bilirubinurie auch dann nicht kommt, wenn die Gallenfarbstoffkonzentration weit über den Werten der Harnschwelle liegt[1]); diese seither von allen Untersuchern bestätigte Tatsache steht im vollen Einklang mit der älteren klinischen Beobachtung, daß der hämolytische Ikterus acholurisch ist, selbst wenn der Gewebsikterus einen hohen Grad erreicht.

Das unterschiedliche Verhalten der beiden Bilirubinmodalitäten dem Diazoreagens gegenüber ist heute noch unerklärt. Hijmans v. d. Bergh hat ursprünglich die Vermutung geäußert, daß eine kleine Differenz in der chemischen Zusammensetzung des Bilirubinmoleküls die Ursache bilden könnte; jetzt hält er es aber für wahrscheinlicher, daß das Bilirubin der indirekten Reaktion an Eiweißkörper gebunden sei und daß die Lösung dieser Bindung die Vorbedingung für den Eintritt der Reaktion bilde. Auch Feigl und Querner denken an einen Zusammentritt des Bilirubinmoleküls mit Proteinen zu größeren Komplexen. Rosenthal spricht ebenfalls die Vermutung aus, daß das Bilirubin beim hämolytischen Ikterus an gewisse Serumkomplexe gekuppelt sei und dadurch seine Harnfähigkeit verliere. Lewin und auch Thannhauser erheben den Einwand, daß es sich bei dem Bilirubin der indirekten Reaktion vielleicht gar nicht um Bilirubin handle. Diese Auffassung scheitert aber schon an der Tatsache, daß chemisch reines Bilirubin ebenfalls die indirkte Reaktion gibt, ganz abgesehen davon, daß das Serum des hämolytischen Ikterus auch mit allen übrigen Gallenfarbstoffreaktionen einen positiven Ausfall zeigt; ich habe mich durch Kontrolluntersuchungen mit der Obermeyer - Popperschen Probe ebenfalls davon überzeugt; Lepehne betont deshalb mit vollem Recht, daß dann auch alle übrigen Methoden des Bilirubinnachweises ihre Gültigkeit verlieren müßten.

Da beim mechanischen Ikterus neben dem Gallenpigment auch die Gallensäuren und das Cholesterin im Blute retiniert sind, beim hämolytischen Ikterus dagegen nicht, so war es naheliegend, den verschiedenen Ausfall der Diazoreaktion mit diesen Substanzen in Verbindung zu bringen. Diese Auffassung findet eine Stütze in den interessanten Untersuchungen Adlers, der nachweisen

[1]) Auch beim hämolytischen Ikterus kann es allerdings vorübergehend zu Bilirubinurie kommen, wenn sich sekundär Gallenstauung einstellt (Cholelithiasis, Gallenthromben und Pleiochromie bei hämolytischen Krisen).

konnte, daß die Adsorbierbarkeit für Bilirubin bei Anwesenheit von Cholesterin stets herabgesetzt ist, und der ebenfalls bestätigte, daß Cholesterin im Blute bei Stauungsikterus vermehrt ist, bei hämolytischem Ikterus aber nicht [1]). Brulé, Garban, Weißmann haben bei analogen Untersuchungen Ausnahmen gefunden, indem eine Hypercholesterinämie trotz direktem Ausfall der Diazoreaktion und Bilirubinurie bei einigen Fällen fehlte. Die drei Autoren vertreten vielmehr die Ansicht, daß die Unterschiedlichkeit im Ausfall der Diazoreaktion durch die wechselnden Bilirubinmengen im Blute bedingt seien (viel Bilirubin = direkte Reaktion, wenig Bilirubin = indirekte Reaktion); eine Erklärung für diesen sicher irrigen Schluß kann nur die Angabe der Autoren geben, daß ihnen für die Nachprüfung der Hijmans v. d. Berghschen Befunde keine Fälle von hämolytischem Ikterus zur Verfügung gestanden hätten; sie würden sonst Gelegenheit gehabt haben, die indirekte Reaktion auch bei sehr hohen Bilirubinwerten festzustellen. Von großem Interesse sind aber die Untersuchungen, die Brulé und seine Mitarbeiter in diesem Zusammenhang über die Dialysierbarkeit des Bilirubins vorgenommen haben; sie fanden, daß bei bestehender Dialysierbarkeit des Serumbilirubins fast regelmäßig Bilirubinurie bestand, selten nur Urobilinurie, daß dagegen bei fehlender Fähigkeit zur Dialyse der Ikterus ausnahmslos ein acholurischer war. Blankenhorn ist bei ähnlichen Versuchen zum Schlusse gekommen, daß nur das dialysierbare Blutbilirubin harnfähig sei. Diese sehr bemerkenswerten Ergebnisse müssen meines Erachtens darauf hinweisen, daß die Ursache des verschiedenen Verhaltens gegenüber der Diazoreaktion in kolloid-chemischen Zustandsänderungen des Bilirubinmoleküls gesucht werden muß. Diese Veränderungen im Dispersitätsgrade sind mit großer Wahrscheinlichkeit die Folge der An- oder Abwesenheit von Gallensäuren oder Cholesterin (oder beider zusammen) im Blute; als Beweis dieser Auffassung führe ich an, daß der mechanisch bedingte Ikterus, bei dem eine eigentliche Cholämie, also eine Retention aller Gallenbestandteile (Gallenfarbstoff, Cholesterin und Gallensäuren) besteht, sich der Diazoreaktion gegenüber verhält wie Lösungen von Galle: beide geben die direkte Reaktion; daß sich aber der hämolytische Ikterus mit seiner rein pigmentären Retention verhält wie Lösungen chemisch reinen Bilirubins: beide geben die indirekte Reaktion.

Die praktische Brauchbarkeit der Diazoreaktion zur Unterscheidung von mechanischem und hämolytischem Ikterus möchte ich für die reinen Fälle dieser Affektionen unbedingt bejahen; für die naturgemäß vorkommenden Übergangsformen zwischen diesen beiden Ikterusarten [gemischt mechanisch-dynamischer Ikterus [2])] ist dagegen das Verhalten der Reaktion noch ungenügend abgeklärt [3]).

---

[1]) Adler hat auch festgestellt, daß nach Splenektomie der Cholesteringehalt des Blutes ansteigt. In diesem Nachweis liegt vielleicht der Schlüssel für die Erklärung der bisher dunklen Beobachtungstatsache, daß beim hämolytischen Ikterus nach der Splenektomie das Serumbilirubin plötzlich den Charakter des Stauungsbilirubins annimmt, indem es harnfähig wird und die direkte Diazoreaktion gibt; nach wenigen Monaten zeigt dann das Serumbilirubin wieder wie vor der Operation den früheren Charakter (Kahn, Botzian, Eppinger).

[2]) So berichtet Volhard in neuester Zeit über starken Blutzerfall bei dem in Deutschland jetzt häufigen epidemischen Ikterus.

[3]) Von Feigl und Querner sowie von Lepehne ist ein gelegentlich zweiphasiger Verlauf der Reaktion beschrieben worden mit einem prompten und verzögerten Anteil von wechselnder Intensität. Lepehne unterscheidet sogar 4 Verlaufsarten der direkten

Bei meinen vielen Untersuchungen fiel die Reaktion beim unkomplizierten hämolytischen Ikterus nie anders als indirekt aus; sie bestand aber auch das Experimentum crucis, indem die vorher stets indirekte Reaktion bei einem durch Cholelithiasis komplizierten Falle von hämolytischem Ikterus (Nr. 8) sofort in die direkte Form überschlug, als sich ein Steinverschluß des Choledochus einstellte; nach Wegfall des mechanischen Hindernisses wurde sie wieder indirekt. Vollständig vereinzelt und unerklärbar ist eine Angabe von Schiff und Eliasberg, die bei einem mehrere Monate alten Säugling mit kongenitaler Atresie der großen Gallenwege eine indirekte Reaktion beobachtet haben.

Die Hijmans v. d. Berghsche Probe zeichnet sich durch eine besondere Empfindlichkeit aus; sie läßt chemisch reines Bilirubin noch in einer Verdünnung von $^1/_{1500000}$ erkennen.

Quantitative Bilirubinbestimmungen im Blute.

Die alten Methoden der quantitativen Gallenfarbstoffbestimmungen im Blute (Hammarsten: Bestimmung des extrahierten und auskrystallisierten Gallenfarbstoffes; spektroskopische und spektrophotometrische [Hüfner] Methoden; Proben, die auf der Grünfärbung des zu Biliverdin oxydierten Bilirubins basieren, von Gilbert und Scheel und mit dem Hammarstenschen Reagens) stellen entweder große Anforderungen an den Untersucher und sind sehr umständlich, oder aber ungenau, weil sie für Bilirubin nicht spezifisch sind (Oxydationsproben). Hijmans v. d. Bergh hat deshalb seine Methode auch für die quantitative Bilirubinbestimmung ausgearbeitet[1]).

Eine Modifikation dieser Methode stellt das Verfahren Haselhorsts dar, der mit der Absicht, die Untersuchung noch einfacher zu gestalten und dadurch auch dem praktischen Arzte zugänglich zu machen, ein dem Sahlischen Hämometer nachgebildetes Bilirubinometer konstruierte[2]).

Reaktion: prompt, zweiphasig-prompt, wobei der Hauptteil der Reaktion prompt eintritt, zweiphasig-verzögert, wobei der Hauptteil der Reaktion verzögert eintritt, verzögert. Nach Hijmans v. d. Bergh ist dieser zweiphasige Reaktionsablauf durch die Anwesenheit beider Bilirubinmodalitäten im Blute bedingt.

[1]) Er verglich anfänglich das zu untersuchende Serum nach Alkoholfällung und Zusatz von Diazoreagens im Autenriethschen Colorimeter mit einer Lösung reinen Bilirubins in Chloroform; es zeigte sich aber, daß die Farbe dieser Vergleichslösung keineswegs konstant blieb; sie wurde deshalb ersetzt durch eine Lösung von Ferrirhodanid in Äther von $^1/_{32000}$, die in ihrer Farbe einer Azobilirubinlösung von $^1/_{200000}$ entspricht und den Vorteil größerer Haltbarkeit besitzt (mehrere Monate); sie kann jederzeit leicht aus einer unbegrenzt haltbaren Stammlösung hergestellt werden.

[2]) Haselhorst benutzt als Vergleichsflüssigkeit eine Lösung von Bordeauxrot Merck in Alkohol im Verhältnis von $^1/_{150000}$, der etwas alkoholische Methylenblaulösung zugesetzt ist und die in ihrer Farbe ebenfalls einer Azobilirubinlösung von $^1/_{200000}$ entspricht; die Stammlösung ist nicht unbegrenzt haltbar (nach meinen Erfahrungen ungefähr 6 Monate), sie muß deshalb von Zeit zu Zeit erneuert werden (zu beziehen beim Lieferanten des Bilirubinometers A. Dargatz, Pferdemarkt 66, Hamburg). Zu dem zu untersuchenden Serum wird ebenfalls zuerst Alkohol und dann Diazoreagens zugesetzt; wenn der Farbton des Serums mit der Vergleichsflüssigkeit nicht ganz übereinstimmt, so kann durch Zusatz von einem Tropfen mehr oder einem Tropfen weniger Reagens die Serumfarbe etwas bläulicher oder etwas rötlicher gemacht werden. Es kommt aber trotzdem vor, daß die Nuance des Serums mit derjenigen der Vergleichsflüssigkeit nicht vollständig übereinstimmt; doch kann Haselhorst zugestimmt werden, daß auch in diesen Fällen die Vergleichung der Farbintensität genügend genaue Resultate gibt.

Die Methode Haselhorsts hat sich bei meinen Versuchen bewährt und kann als einfach und für praktische Zwecke genügend exakt empfohlen werden. Ein Nachteil liegt darin, daß eine Bestimmung von Bilirubinwerten unter $^1/_{200000}$ nicht möglich ist; Haselhorst ging von der Meinung aus, mit $^1/_{200000}$ die obere Grenze der physiologischen Bilirubinämie zu treffen; da aber die Bilirubinwerte bei Gesunden meist ganz wesentlich unter dieser Grenze liegen, so wird die Unmöglichkeit, diese tieferen Werte zu messen, doch als ein Mangel des Verfahrens empfunden. Die Fehlerquellen, die es mit der Methode Hijmans v. d. Berghs gemein hat, sind einmal die jeder colorimetrischen Methode anhaftenden Mängel: der subjektive Faktor im Ablesen; hier, wo es sich bei Vergleichs- und Untersuchungsflüssigkeit nicht um wesensgleiche Lösungen handelt, auch die gelegentlich recht störenden Unterschiede in der Farbnuance; dann aber besonders die Tatsache, daß bei der Fällung mit Alkohol ein Teil des Serumbilirubins an den Eiweißniederschlag adsorbiert wird; diese Bilirubinadsorption ist deshalb besonders nachteilig, weil sie offenbar eine sehr wechselnde Größe darstellt und dadurch eine Korrektur der gefundenen Werte verunmöglicht. Hijmans v. d. Bergh sucht diese Bilirubinadsorption durch Verdünnung des Serums zu vermindern. Für die Untersuchung von Seren mit indirekter Diazoreaktion macht sich dieser Mangel weniger störend geltend, weil das Bilirubin der indirekten Reaktion in viel geringerem Maße vom gefällten Eiweiß absorbiert wird[1]).

Auch Meulengracht hat ein dem Sahlischen Hämometer nachgebildetes Bilirubinometer empfohlen, mit dem einfach die Serumfarbe bestimmt wird unter Vergleichung mit einer Kaliumbichromatlösung. Die Einfachheit der Methode ist bestechend. Sie ist auch zweifellos geeignet, in einer großen Zahl der Fälle richtige Resultate zu geben. Die Voraussetzung ihrer Brauchbarkeit wäre aber das Fehlen anderer Farbstoffe im Serum als des Gallenfarbstoffes; diese Voraussetzung trifft nun aber keineswegs zu; abgesehen von den seltenen Fällen, in denen sich Hämoglobinderivate wie Hämatin, Hämatoporphyrin, Methämoglobin im Blute finden, muß mit einem wechselnden Gehalt des menschlichen Serums an Lipochrom (Lutein) gerechnet werden. Meulengracht glaubt aber, daß dieses Serumlipochrom nicht Werte erreiche, die eine pathologische Bilirubinämie vortäuschen könnten. Nun habe ich aber mehrfach intensiv gelb gefärbte Sera untersucht, in denen weder mit der Diazoreaktion noch mit anderen Proben Gallenfarbstoff nachgewiesen werden konnte und deren Farbe ausschließlich durch Lipochrom bedingt war. In einem Falle war die Farbe eines stark luteinhaltigen Serums genau entsprechend derjenigen eines Hämolytikerserums vom Bilirubinwerte von $^1/_{80000}$! Mit diesem Nachweis wird der Meulengrachtschen Probe der Boden entzogen und wird erneut der große Wert der Diazoreaktion bewiesen, welche mit dem Lutein nicht positiv

[1]) Thannhauser und Andersen empfehlen gegenüber der Hijmans v. d. Berghschen Methode der primären Alkoholfällung und sekundären Diazotierung ihr Verfahren der primären Diazotierung und sekundären Alkoholfällung, das bei mechanischem Ikterus eine bessere Auswertung des Serumbilirubins gewähren soll. Als Vergleichsflüssigkeit dient eine Lösung reinen Bilirubins; darin liegt ein gewisser Nachteil, da die Beschaffung chemisch reinen Bilirubins nicht immer leicht ist; auch geben die Autoren nicht an, ob ihre Lösung haltbarer sei als diejenige Hijmans v. d. Berghs in Chloroform, welcher sie, wie wir sahen, wegen ihrer Unbeständigkeit verließ. Über die Einzelheiten der Methode siehe dort.

ausfällt. Auch Hijmans v. d. Bergh, der schon vor Meulengracht Versuche über die Eignung der Kaliumbichromatlösung zur Bilirubinbestimmung im Blute gemacht hat, ist zu einem negativen Resultat gelangt. Vergleichende Untersuchungen über die Verfahren von Hijmans v. d. Bergh, Haselhorst und Meulengracht haben Holzer und Mehner gemacht; sie kommen zum Schluß, daß die Methode Hijmans v. d. Berghs den Vorzug verdient besonders im Hinblick auf die Möglichkeit, auch die niedrigen Bilirubinwerte klinisch genügend exakt zu bestimmen; dagegen betonen auch diese Autoren den unberechenbaren Faktor der Bilirubinadsorption an das gefällte Eiweiß bei der Diazoreaktion.

In neuester Zeit hat Herzfeld darauf aufmerksam gemacht, daß auch Indol und mit ganz besonderer Empfindlichkeit Pyrrol in saurem Medium mit Diazoniumsalz eine ähnliche rote Färbung gebe wie das Bilirubin. Abgesehen davon, daß über das Vorkommen des Pyrrols im menschlichen Serum bis jetzt nichts bekannt ist, sollte die Unterscheidung des Bilirubins von diesen Substanzen keine Schwierigkeiten bereiten, indem nach Herzfeld Pyrrol und Indol die rote Färbung mit Diazoreagens in sauren Lösungen geben, Bilirubin dagegen in neutraler oder fast neutraler Lösung; rote Azobilirubinlösung schlägt aber bei Zusatz von starker Säure sofort in blau um. Herzfeld hat zur quantitativen Bilirubinbestimmung ein einfaches Titrierungsverfahren ausgearbeitet, das auf Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin mittels des Hammarstenschen Reagens beruht.

Die praktische Bedeutung des Bilirubinnachweises im Blute.

Unsere Kenntnisse über das Wesen der Gelbsucht sind durch die systematische Untersuchung des Blutes auf Gallenfarbstoff, die durch Gilbert inauguriert und durch Hijmans v. d. Bergh mit geeigneterer Methodik ausgebaut wurde, wesentlich erweitert worden[1]). Es ist einleuchtend, daß der Nachweis der primären Bilirubinanhäufung im Blute uns einen tieferen Einblick in den pathologischen Prozeß verschafft, als die Feststellung rein sekundärer Erscheinungen dieser Retention, wie sie die Gelbfärbung der Haut und die Gallenfarbstoffausscheidung durch den Urin darstellen; denn weder der Gewebsikterus noch die Bilirubinurie sind notwendige Folgen der Bilirubinretention im Blute: ~~wie wir gesehen haben~~, bleiben beide aus, wenn die Gallenpigmentanhäufung im Blute einen gewissen Schwellenwert nicht erreicht; das Auftreten des Hautikterus ist sogar noch an die Erfüllung einer zweiten Bedingung gebunden, daß sich nämlich die Hyperbilirubinämie genügend lange über der Schwelle hält; eine nur kurz dauernde Anhäufung von Gallenfarbstoff im Blute, z. B. nach einem Gallensteinanfall, führt nicht zur Gelbfärbung der Haut, auch wenn sie die dazu notwendige Konzentration erreicht oder übersteigt. Ist anderseits einmal Hautikterus eingetreten, so bleibt er noch bestehen, auch wenn der Bilirubinspiegel schon wieder unter den Schwellenwert gesunken ist. Dazu kommt die Schwierigkeit der Erkennung leichtester Grade von Hautikterus bei Menschen mit dunklem Teint; auch die Gelbfärbung der Skleren,

[1]) Schon Grant hat die gelbe Materie des Serums als Succus biliarius bezeichnet und Breschet (1826) erkannte, daß der Ikterus durch den Farbstoff des Serums bedingt ist.

die ja ein sehr feines Ikterusreagens darstellt, kann bei reichlichem subkonjunktivalem Fett im Stiche lassen, wenn das Gewebe nur schwach mit Pigment imbibiert ist. Auch ist zu erwähnen, daß in allerdings seltenen Fällen eine ikterische Hautfarbe vorgetäuscht werden kann (Methämoglobin- und Hämatininikterus, Carotinikterus, dann der Pikrinsäureikterus der modernen Kriegssimulanten). Es steht also fest, daß die bisher üblichen Kriterien der Gelbsucht, der Hautikterus und die Bilirubinurie, uns nur höhere Grade dieses pathologischen Zustandes erkennen lassen; der leichte oder latente Ikterus aber, der diese Kriterien vermissen läßt, bleibt uns ohne Bilirubinbestimmung im Blute verborgen. Deshalb kann diese Untersuchungsmethode einen wesentlichen diagnostischen Wert beanspruchen, besonders für die Erkennung gewisser Erkrankungen der Leber und der Gallenwege (atypische Gallensteinanfälle, Cholangitis, Cholecystitis). Das Bilirubin im Blute ist bei der Cholelithiasis nicht selten auch in der anfallsfreien Zeit vermehrt und weist dann auf eine Infektion der Gallenwege hin. Feigl und Querner betonen das Fehlen von Hyperbilirubinämie bei käsiger Pneumonie im Gegensatz zu den wie bekannt regelmäßig hohen Bilirubinwerten bei der croupösen Lungenentzündung. Auch für die Erkennung der Malaria, besonders der chronischen Formen, kann unter Umständen die Untersuchung des Bilirubinspiegels ein diagnostisches Hilfsmittel bilden. Beim hämolytischen Ikterus kann durch wiederholte Messungen der Blutbilirubinmengen ein Einblick in das Maß des Blutzerfalls gewonnen werden. Sehr wichtig ist die Untersuchung für die Erkennung der hämolytischen Anämien ohne Ikterus und eine ganz besondere Bedeutung hat sie für die Diagnose der perniziösen Anämie gewonnen. Nägeli hat die diagnostische Wichtigkeit der goldgelben Serumfarbe bei dieser Anämie im Gegensatz zu der ganz hellen Serumfarbe bei der Chlorose nachdrücklich betont, und Syllaba hat schon 1904 auf den hohen Urobilin- und Bilirubingehalt des Serums bei perniziöser Anämie hingewiesen. Ich habe mich bei einer Reihe von schweren Anämien von der Zuverlässigkeit dieses Symptoms überzeugt und von seinem beträchtlichen diagnostischen Wert in Fällen, wo die morphologische Blutuntersuchung gewisse Unklarheiten ließ; ein Beispiel an zwei Fällen mit gleichem Grade der Anämie (bei beiden wurde die Diagnose autoptisch bestätigt) diene zur Illustration:

1. Perniziöse Anämie mit $^{10}/_{80}$ Hämoglobin; Serum goldgelb, Bilirubinwert = $^{1}/_{85000}$.

2. Carcinomanämie mit $^{10}/_{70}$ Hämoglobin; Serum fast wasserhell, Bilirubinwert unter $^{1}/_{200000}$.

Bei den von mir untersuchten Fällen von perniziöser Anämie schwankte zu Zeiten der Verschlimmerung der Bilirubinwert von $^{1}/_{85000}$ bis $^{1}/_{125000}$. Kommt es zu einer Remission der Anämie, dann schwindet mit dem Anstieg des Hämoglobins allmählich die Hyperbilirubinämie und mit ihr die goldgelbe Serumfarbe; so habe ich bei einer perniziösen Anämie, als das Hämoglobin bis auf $^{80}/_{70}$ gestiegen war, nur noch einen hochnormalen Bilirubinspiegel von $^{1}/_{200000}$ festgestellt.

Feigl und Querner, Lepehne, Botzian, auf deren eingehende Untersuchungen ich hier verweise, heben ebenfalls ausdrücklich die große praktische Bedeutung der quantitativen Bestimmung des Blutgallenfarbstoffes hervor.

II. Die Methodik des Hämolysin- und Hämagglutininnachweises.

1. Hämolysinnachweis. Troisier, der unter der Leitung Chauffards als erster sich mit dem Hämolysinnachweis beim hämolytischen Ikterus beschäftigt hat, befolgte ein sehr einfaches Verfahren, indem er 20 Tropfen Patientenserum mit 1 Tropfen einer Aufschwemmung von in 0,75% Kochsalzlösung gewaschenen Normal- bzw. Patientenblutkörperchen zusammenbrachte, die Röhrchen 10 Minuten in Laboratoriumstemperatur stehen ließ und dann ablas. Auch Lüdke bediente sich einer analogen Methode.

Um die hemmende Wirkung antihämolytischer Faktoren zu beseitigen, haben Widal und Weißenbach eine etwas umständlichere Technik empfohlen: 20 Tropfen des zu untersuchenden Serums werden mit 1 Tropfen einer Aufschwemmung von gewaschenen Normalblutkörperchen zusammengebracht, dann kommen die Versuchsgläser für 30 Minuten in den Brutschrank; in dieser Zeit sollen sich die Erythrocyten mit dem eventuell im Serum enthaltenen Hämolysin beladen; dann wird dekantiert, die Erythrocyten werden wieder gewaschen und es wird als Komplement 5 Tropfen frischen Meerschweinchenserums mit 15 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung zugefügt; nach weiteren 30 Minuten Brutschrank wird abgelesen. Nun hat aber Sahli gezeigt, daß die hemmende Serumwirkung auch einfacher durch starke Verdünnung beseitigt werden kann.

Beckmann bringt 1 ccm Serum und 1 ccm einer Aufschwemmung gewaschener Erythrocyten in 5 ccm 0,86% Kochsalzlösung zuerst 2 Stunden in den Brutschrank, dann 24 Stunden in den Eisschrank.

Entsprechend dem eben erwähnten Hinweise Sahlis habe ich meine Versuche in sehr starker Verdünnung vorgenommen, indem ich zu 1 ccm Serum erst 5 ccm physiologische Kochsalzlösung brachte und dann erst 1 ccm einer nur 2%igen Aufschwemmung mehrfach gewaschener Erythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung zufügte. Patienten- und Normalblutkörperchen wurden wechselweise mit Patienten- und Normalserum zusammengebracht; dabei stammen Normalserum und Normalerythrocyten natürlich stets von verschiedenen Individuen. Stets wurden Kontrollversuche mit den gleichen Erythrocytenaufschwemmungen und physiologischer Kochsalzlösung ohne Serumzusatz gemacht. Wie Bordet gezeigt hat, werden hämolytische Prozesse durch Wärme begünstigt, durch Kälte verzögert; Beckmann sah sogar, daß längeres Stehen im Brutschrank allein schon Hämolyse hervorrufen kann. Aus diesen Gründen ließ ich meine Versuchsröhrchen in der Regel in Laboratoriumstemperatur stehen; wo ein anderes Verfahren eingeschlagen wurde, findet sich ein Vermerk bei den betreffenden Versuchsprotokollen.

2. Hämagglutininnachweis. Die folgende Technik hat sich mir bewährt: 10 Tropfen Serum und 1 Tropfen einer ungefähr 30%igen Aufschwemmung von in physiologischem Kochsalz mehrfach gewaschener Erythrocyten werden im Uhrglas zusammengebracht und in Laboratoriumstemperatur stehen gelassen. Patientenserum und Normalserum werden mit Patienten- und Normalblutkörperchen wechselweise auf ihre Agglutinationsfähigkeit geprüft, ebenso werden zur Kontrolle die gleichen Patienten- und Normalblutkörperchen nur mit

10 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung angesetzt. Domarus empfiehlt entsprechend dem Vorgehen von Widal sowie Roth die Proben für 5 bis höchstens 20 Minuten in den Brutschrank zu verbringen; ich halte diese Maßnahme deshalb für nicht zweckmäßig, weil ich gesehen habe, daß schon nach 10 bis 15 Minuten Aufenthalt im Brutschrank in vielen Versuchen die Erythrocyten ein festes Häutchen gebildet haben, wodurch eine Beurteilung des Resultates verunmöglicht wurde; auf den Brutschrank kann um so leichter verzichtet werden, als die Agglutination auch in Laboratoriumstemperatur in kürzester Zeit mit unverkennbarer Deutlichkeit in Erscheinung tritt. Ich habe mich ebenfalls überzeugt, daß die starke Verdünnung des Serums, die bei den Hämolysinversuchen von wesentlicher Bedeutung sein kann, dessen Agglutinationsfähigkeit in keiner Weise beeinflußt, weder fördernd, noch hemmend (s. S. 843). Stellt sich in einem Versuche Agglutination ein, dann geschieht dies schon in den ersten 2—10 Minuten, und zwar total, indem sich die Erythrocyten als krümelige Partikelchen auf den Boden des Uhrglases senken; während in den negativen Versuchen die sedimentierten Erythrocyten jederzeit durch Schütteln wieder aufgewirbelt werden können und dann das Serum homogen trüben, bleibt das Serum bei eingetretener Agglutination trotz starken Schüttelns endgültig klar, indem die krümeligen Massen sofort wieder zu Boden sinken.

Für die Bestimmung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen bediente ich mich der Ribierreschen Modifikation des Hamburgerschen Verfahrens (s. Sahli: Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethoden, VI. Aufl., Bd. 2).

III. Die Krankengeschichten.

Meine Fälle, von denen ich einzelne während vieler Jahre beobachten konnte, entstammen zum Teil meiner Privatpraxis, zum Teil verdanke ich die Möglichkeit ihrer Untersuchung dem freundlichen Entgegenkommen der Herren Prof. Sahli und Dr. A. von Salis.

Meine ersten Beobachtungen betreffen eine Frau mit ihren beiden Töchtern, die seit 1913 in meiner Behandlung stehen.

1. Frau Marie G., geb. 1873. Sie ist die Tochter eines schweren Psychopathen und Alkoholikers; die Mutter starb an Puerperalsepsis. Vom Vater berichtet die Patientin, daß er stets gelbe Augen gehabt habe. Schon als kleines Kind will die Patientin häufig Verdauungsstörungen mit Fieber und ausgesprochener Gelbsucht gehabt haben; in Zeiten normaler Verdauung sei der Hautikterus verschwunden, nie aber die Gelbfärbung der Skleren, die besonders auffiel, weil auch der Vater sie stets aufwies. Schon als Kind litt sie häufig an Herzklopfen, Schwindel, Kopfschmerzen, auch schon hin und wieder an Krisen von heftigsten Leibschmerzen, die als Darmkoliken aufgefaßt wurden. 1893, also mit 20 Jahren, erste (als solche erkannte) Gallensteinkolik mit starkem Ikterus. 1897 Operation einer posttraumatisch entstandenen Mammageschwulst, anschließend starke Leberschmerzen und intensiver Ikterus. 1899 Verheiratung, wenige Monate später lange dauernde hochfieberhafte Erkrankung mit Verdauungsstörungen und Ikterus, die wegen des bei diesem Anlaß festgestellten Milztumors als typhöse Infektion aufgefaßt wurde. 1901 erste Geburt; während des Stillens (8 Wochen) Gallensteinanfall mit langdauerndem starkem Ikterus. 1902 Dammplastik, anschließend schmerzhafte Leberschwellung und Ikterus; 1902 Beginn der zweiten Gravidität, Auftreten schwerer Anämie mit Ikterus; Besserung durch lange Bettruhe, Eisen- und Arsenbehandlung; Herbst 1902 infolge starker Gemütserschütterung (plötzlicher Tod des Vaters) besonders schwere Gelbsucht. März 1903 wegen hochgradiger Anämie, Schwäche und (wahrscheinlich anämischen) Herzstörungen künstliche Einleitung der Geburt im 8. Graviditätsmonat. Sehr langsame Erholung. Juni 1903 nach gynäkologischer Operation (Verkürzung der Mutterbänder)

Gallensteinkolik. 1903 schwerer Schwächezustand mit Herzstörungen; Uterusblutungen. 1904 Schwächezustand wird bedrohlich; lange Fieberperioden mit Milzschwellung. 1905 Entfernung des cystisch degenerierten linken Ovariums und gleichzeitig der Gallenblase, die 60 Steine (Bilirubinsteine) enthielt (Prof. Tavel) mit sehr verzögerter Rekonvaleszenz. 1906—1908 dreimal Kuren in Vichy, die auf Leberschwellung gut wirkten; periodisch in diesen Jahren Schwächezustände mit Herzstörungen. 1911 Mumps, anschließend Fieber mit gesteigertem Ikterus und Anämie während vieler Wochen. 1913 vermehrter Ikterus mit Schmerzen in der Milz und langdauernden Temperaturerhöhungen.

Ich sah die Patientin erstmals im August 1913; sie konsultierte mich wegen andauernder Temperaturerhöhungen.

1913 objektiver Befund: Temperaturerhöhungen allabendlich, bis 37,8. Ausgesprochener Ikterus der Haut und Skleren; die Verfärbung der Skleren ist deutlich orangegelb. Ausgesprochene Prognathie mit Spitzbogengaumen (kontrahierter Kiefer nach J. Bauer). Tonsillen klein mit vereinzelten Pfröpfen. Struma nodosa magna. Lungen normal. Herz nach rechts und links leicht verbreitert mit deutlicher epigastrischer Pulsation; rauhes systolisches Geräusch an der Herzbasis, maximal am linken Sternalrand (2. Intercostalraum). Puls regelmäßig, 88 pro Minute, Blutdruck 140 mm Hg.

Milztumor, groß und derb, überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Leber deutlich vergrößert, druckempfindlich; auch der Druck auf die Leber vom Rücken aus ist schmerzhaft. Wanderniere rechts und links.

Urin: spez. Gewicht 1009; Alb. min. Spur, Zucker negativ, Diazo negativ, Chloride kompakt, Indican stark vermehrt, Gallenfarbstoff +, Urobilin +. Hämoglobulin = $^{70}/_{70}$ nach Sahli.

Dezember 1913, Blutbefund.

Hämoglobulin = $^{70}/_{70}$ nach Sahli.

Erythrocyten = 4,77 Mill., Leukocyten = 10860, Neutroph. polyn. = 81%, Lymphocyten = 10%, Eosinophilie = 2%, Mastzellen = 4%, Übergangsformen und große Mononucleäre = 3%. Leichte Poikilocytose, starke Größenunterschiede der Erythrocyten, reichlich Polychromasie, vereinzelte basophil punktierte Erythrocyten. Wassermannsche Reaktion negativ. Resistenzprüfung der Erythrocyten gegen hypoton. Kochsalzlösungen. Beginn der Hämolyse bei 0,56% Lösung.

Anamnese, klinisches Bild und hauptsächlich auch der Ausfall der Resistenzprüfung führten zur Diagnose eines chronischen hämolytischen Ikterus, der im Hinblick auf die gleichartige Erkrankung der beiden Kinder als familiär angesehen werden konnte. Der zeitweilige Nachweis von Gallenfarbstoffen neben Urobilin im Urin vermochte an dieser Diagnose nichts zu ändern aus Gründen, die an anderer Stelle in dieser Arbeit auseinandergesetzt werden sollen.

Krankheitsverlauf in den Jahren 1913 bis 1922:

Die lange Fieberperiode, die im Sommer 1913 eingesetzt hatte, fand ihr Ende erst gegen Neujahr 1914 (Chinin, Methylenblau); die 1913 und in den folgenden Jahren periodisch in Erscheinung tretende Herzerweiterung ging unter Digitalis- und Coffein- oder Theobrominmedikation immer rasch zurück.

1914 wieder Schwindel, Dyspnoe, Müdigkeit, Besserung durch ein Monat Liegekur und anschließend 2 Monate Landaufenthalt; jede Maßnahme, welche geeignet ist, das Allgemeinbefinden zu bessern (Ruhekuren, Arsen), hat stets einen unverkennbar günstigen Einfluß auf den hämolytischen Prozeß. In all diesen Jahren wurden leichte hämolytische Krisen oft durch ganz geringfügige Ursachen ausgelöst, beispielsweise durch einen Schnupfen, eine leichte Verdauungsstörung, eine Zahneiterung, durch Aufregung und Sorgen; dabei nahm der Ikterus rasch an Intensität zu, ebenso Milz- und Leberschwellung. Nie aber war eine Entfärbung des Stuhles oder das Auftreten von Gallenintoxikationserscheinungen (Bradykardie, Pruritus) nachweisbar. Gegen die nach solchen Anfällen oft lange persistierende quälende Leberschwellung wirkten Kuren mit Karlsbader- und Vichywasser sehr gut; ebenso Agobilin.

Februar 1915: plötzlich auftretende Anfälle von krampfartigen Herzschmerzen, die ins Genick, in beide Schultern und Arme ausstrahlten, verbunden mit eigentlichem Vernichtungsgefühl; das Herz ist dabei nur wenig dilatiert, die Herztöne sind exquisit laut. Prompte Besserung der Anfälle durch Amylnitrit. Dabei macht die Patientin die Beobachtung,

daß vasomotorische Störungen (Uricaria, angioneurotische Ödeme), an denen sie zeitweise litt, unter der Einwirkung des Amylnitrits ebenso rasch verschwanden wie die Herzschmeızen, nachdem sich die Urticaria in jener Zeit gegen jede andere Therapie refraktär verhalten hatte. Ähnlich, aber nicht so prompt, wirkte auch Diuretin.

1916 Dammplastik (Lokalanästhesie), anschließend Pleuritis sin. sicca, die sich in den folgenden Jahren mehrmals wiederholt, lange Temperatursteigerungen und vermehrter Ikterus.

Januar 1917. Die Patientin klagt über Schmerzen in fast allen Gelenken, die auf Natr. nitros. verschwinden. Ein Höhenaufenthalt von 950 m wird wegen Schwindel und Ohrensausen nicht vertragen.

1919 Strumektomie (Lokalanästhesie), anschließend Fieber und Ikterus.

1920 Mai. Im Anschluß an Zahneiterung vermehrter Ikterus, Schwindel und Dyspnoe. Hämogl. = 65/70.

1921, Juni. Infolge starker körperlicher Anstrengung erneute hämolytische Krise mit länger dauerndem Fieber; die Patientin fühlt die Zunahme der Milzschwellung selbst, da sie nicht mehr in rechter Seitenlage liegen kann. Hämogl. = $^{60}/_{70}$. Rasche Besserung der Anämie durch Ferrum reductum.

1921, Nov. Die Herzdilatation ist seit längerer Zeit ganz verschwunden, das früher sehr laute und rauhe systolische Geräusch an der Herzbasis ist kaum mehr hörbar. Der Blutdruck ist auf 160 mm Hg gestiegen. Die Patientin ist in den letzten Jahren viel leistungsfähiger geworden, sie fühlt sich kräftiger und hat seltener hämolytische Anfälle; Gewichtszunahme seit 5 Jahren 10 kg.

Entsprechend dem Seltenerwerden der hämolytischen Anfälle ist die Leberschwellung zurückgegangen, hat der Ikterus an Intensität verloren; der Milztumor aber ist nicht kleiner geworden.

Blutstatus 2. 3. 1921.

Hämogl.	= $^{69}/_{70}$ nach Sahli	(20. 10 1921 Hämogl. = $^{65}/_{70}$)
Erythrocyten	= 3,855000	Index = 1,2.
Leukocyten	= 9866.	
Neutroph. polynucl.	= 80,4%	
Lymphocyten	= 10,4%	
Eosinophile	= 2,4%	
Mastzellen	= 0,8%	
Übergangsformen und große Mononucl.	= 6,0%	

Die Vitalfärbung ergibt reichlich basophil granulierte Erythrocyten. Starke Mikrocytose (durchschnittliche Diameter = 6,4 μ).

Resistenzprüfung (Methode Hamburgers in der Modifikation durch Vaquez-Ribierre); nach 2 Stunden (ohne Brutschrank):

beginnende Hämolyse bei 0,64% Kochsalzlösung,
totale „ „ 0,44% „

am 20. 10. 1921 bei gleichen Versuchsverhältnissen

beginnende Hämolyse bei 0,6% Kochsalzlösung,
totale „ „ 0,4% „

Serumfarbe goldgelb.
Reaktion nach Hijmans v. d. Bergh: direkt negativ,
indirekt ++ (stark vermehrt).

Bestimmung des Bilirubinwertes im Serum nach Haselhorst: $^{1}/_{55000}$.
Urobilinogen im Serum (Methode Hildebrandt): negativ.
Im Urin kein Eiweiß und kein Zucker, reichlich Urobilin und Urobilinogen, kein Bilirubin.

Versuche zum Hämolysinnachweis, 3. 3. 1921.

	nach 24 Std.	nach 48 Std.
1. Physiologische (0,9%) NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	deutliche Bodenhämolyse	starke Bodenhämolyse } beide gleich stark
2. Physiologische NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	deutliche Bodenhämolyse	starke Bodenhämolyse } beide gleich stark
3. Normalserum (N_1) [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse, nur wenig mehr als bei Versuch 5
4. Normalserum aktiv (N_1) [1]) + Patientenblutkörperchen	**sofort totale Hämolyse**	—
5. Patientenserum [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse, am wenigsten von allen 6 Reaktionen
6. Patientenserum [1]) + Patientenblutkörperchen	deutliche Bodenhämolyse	starke Bodenhämolyse, wie bei Versuch 1 u. 2

Resultat: Toxische Hämolyse der Normal- und Patientenblutkörperchen nach langem Kontakt mit „physiologischer" Kochsalzlösung (Versuch 1 und 2); Versuche 3 und 5 zeigen im Vergleich zu 1. die schützende Wirkung des normalen und Patientenserums (Schutzkolloide) gegen toxische Hämolyse der physiologischen Kochsalzlösung bei langem Kontakt, eine verstärkte (spezifische) Hämolysehemmung durch das Patientenserum tritt dabei nicht in Erscheinung. Versuch 4: Zusatz von Normalserum zu Patientenblutkörperchen führt zu sofortiger totaler Hämolyse. Versuch 6: Die Hämolyse entspricht derjenigen in physiologischer Kochsalzlösung ohne Serumzusatz (Versuch 1 und 2); eine hämolytische Wirkung des Patientenserums ist also nicht nachweisbar. Versuch 4 zeigt den Wert der starken Verdünnung für die Hämolyseversuche, da Normalserum und Patientenblutkörperchen ohne Verdünnung keine Hämolyse geben, nur Agglutination (siehe Agglutinationsversuche).

Resultat des 2. Hämolysinsversuches (s. S. 839): Versuch 1 und 2: Toxische Hämolyse der Normal- und Patientenerythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung bei längerem Kontakt, ausgesprochener bei Versuch 2, weil es sich bei den Patientenerythrocyten um vermindert resistente Erythrocyten handelt. Versuch 3 und 4 zeigen wieder als allgemeine Serumeigenschaft die schützende Wirkung von Normal- und Patientenserum gegenüber der toxischen Hämolyse. Eine hämolytische Eigenschaft des Patientenserums ist nicht erkennbar, dagegen scheint nach Versuch 6 das Patientenserum eine besonders intensive antihämolytische Wirkung zu entfalten, indem trotz der Kochsalzlösung noch nach 68 Stunden keine Hämolyse eingetreten war. Versuch 4 läßt eine Sensibilisierung der Patientenerythrocyten nicht erkennen, deshalb ist auch ein Unterschied gegenüber Versuch 5 (Serum inaktiv — fehlendes Komplement) nicht zu erwarten.

Agglutinationsversuch.

		Agglutination
1. 0,9% Kochsalzlösung + Normalblutkörperchen	=	0
2. 0,9% „ + Patientenblutkörperchen	=	0
3. Normalserum + Normalblutkörperchen	=	0
4. Normalserum + Patientenblutkörperchen	=	sofortige Agglutination
5. Patientenserum + Normalblutkörperchen	=	0
6. Patientenserum + Patientenblutkörperchen	=	0

Resultat: Keine Autoagglutination, Isoagglutination für Patientenblutkörperchen im Normalserum.

---

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.
+ 1 ccm Serum.
+ 1 ccm 2% Erythrocytenaufschwemmung.

Versuche zum Hämolysinnachweis 20. 10. 1921[1]).

	Nach 18 Std.	Nach 24 Std.	Nach 45 Std.	Nach 68 Std.	Nach 96 Std.
1. NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Bodenhämolyse +	Bodenhämolyse +
2. NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	deutliche Bodenhämolyse	Bodenhämolyse ++	Bodenhämolyse +++	Bodenhämolyse +++	Bodenhämolyse +++
3. NaCl-Lösung + Normalserum aktiv (N_1) + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	0	Bodenhämolyse minimale Spur	Bodenhämolyse[2]) Spur
4. NaCl-Lösung + Normalserum aktiv (N_1) + Patientenblutkörperchen	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Bodenhämolyse +	Bodenhämolyse +
5. NaCl-Lösung + Normalserum inaktiv (N_1) + Patientenblutkörperchen	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Bodenhämolyse ++	Bodenhämolyse +++
6. NaCl-Lösung + Patientenserum + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	0	0	Bodenhämolyse eben angedeutet
7. NaCl-Lösung + Patientenserum + Patientenblutkörperchen	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Bodenhämolyse +	Bodenhämolyse +++	Bodenhämolyse +++

[1]) Zusammenfassendes Resultat des Versuches (siehe Seite 838).
[2]) Noch deutlich mehr als 6., wo Hämolyse nur eben angedeutet ist.

Anmerkung: Alle Röhrchen dieser Versuchsreihe wurden gleich nach ihrer Beschickung für eine Stunde in den Brutschrank gebracht, nachher Laboratoriumstemperatur.

Ein zweiter gleichartiger Versuch am 20. 10. 1921 ergab auf der ganzen Linie, also auch für Normalserum + Patientenblutkörperchen keine Agglutination.

2. Frl. Gertrud G., geb. 1901. Gesund geboren, 3,5 kg schwer. Leichter Ikterus schon in den ersten Lebensjahren festgestellt; vom 6. Lebensjahr an wird der Ikterus häufiger mit schubweisen Verschlimmerungen. Leidet an hartnäckiger Verstopfung, die ebenso, wie der Ikterus nach einer Kur in Vichy 1908 (mit 7 Jahren) besser wird. Eigentliche Gallenkoliken vom 11. Lebensjahr an; leidet auch oft an Schwindel, Kopf- und Gliederschmerzen; klagt zeitweise über große Müdigkeit und Schwäche in den Beinen.

1913: vermehrte Leberschmerzen, Zunahme des Ikterus, Neigung zu hohem Fieber, oft nur während einigen Stunden, ohne erkennbare Ursache.

August 1913: tritt die Patientin zusammen mit Mutter und Schwester in meine Behandlung.

Objektiver Befund: gut genährtes, etwas phlegmatisches Mädchen von pastösem Aussehen. Linkshänderin. Haut und Schleimhäute ausgesprochen ikterisch. Diffuse weiche Struma. Lunge und Herz normal. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 bis 3 Querfinger, ist stark druckempfindlich; die Milz ist bei tiefer Inspiration eben am Rippenbogen fühlbar. Hämogl. = $^{65}/_{70}$. Arsentriferrol; Karlsbaderkur.

November 1913: Urin: Alb. min. Spur, S. —, Chloride kompakt, Indican +++, Diazo —, Bilirubin schwach +, Urobilin und Urobilinogen ++. Blutbefund: Hämogl. = $^{70}/_{70}$; Erythrocyten = 4,48 Mill., Leukocyten = 10200. Polyn. Neutroph. = 66%. Lymphocyten = 28,5%. Eosinoph. = 2%. Mastzellen = 0,5%. Übergangsformen und gr. Mononucl. = 3%. Starke Anisocytose, an Megalocyten erinnernde Formen, daneben viele Mikrocyten. Leichte Poikilocytose. Polychromasie ausgesprochen.

Prüfung auf Resistenz der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösungen: Beginn der Hämolyse bei 0,56%.

Wassermannsche Reaktion negativ.

Angioneurotische Ödeme an Füßen, Händen und Augenlidern.

1914 Masern, darauffolgende heftige Gallenkoliken, die sich während mehrerer Wochen wiederholen; sehr intensiver Ikterus. In den folgenden Jahren bleiben die Gallenkoliken aus, doch stellen sich in dieser Zeit öfters hämolytische Schübe ein, stets von Fieber begleitet, besonders zu Zeiten von Schulmüdigkeit und auffälligerweise nach kalten Bädern. Im Frühjahr und Herbst immer vermehrte Anämie.

Februar 1915: fieberhafte Enteritis, vermehrter Ikterus; Agobilin wirkt sehr gut gegen Leberschwellung. Zu Zeiten vermehrter Leber- und Milzschwellung ist das Sitzen in der engen Schulbank eine Qual. Die periodisch sich einstellende Anämie wird durch Eisentropon, doch auch durch Arsenkuren günstig beeinflußt.

Winter 1915/16 Aufenthalt im Gebirge, der Allgemeinbefinden und indirekt dadurch auch den hämolytischen Ikterus sehr gut beeinflußt; starke Gewichtszunahme.

Mai 1918: fühlt sich in letzter Zeit viel besser. Hämogl. = $^{65}/_{70}$.

Oktober 1919: Dyspnoe und Herzklopfen beim Steigen. Nonnensausen, Hämogl. = $^{60}/_{70}$. Blaudsche Pillen.

Juni 1920: leichte Angina, hohes Fieber, starker Ikterus.

August 1920: nach Baden im Bielersee Fieber bis 39 und starker Ikterus.

September 1920: Herz nicht dilatiert; leises (akzidentelles) systolisches Geräusch an der Spitze; 2. Pulmonalton akzentuiert, Puls 80, Blutdruck 120 mm Hg. RR. Hämogl. = $^{55}/_{70}$. Leber nicht vergrößert, Milz kaum palpabel, sehr starker Ikterus.

Frühjahr 1921: infolge starker körperlicher Überanstrengung in einer Haushaltungsschule vermehrter Ikterus, neuerdings heftige Gallenkolik, die sich mehrfach wiederholt.

Revaccination mit starker Reaktion, wobei der Pustelinhalt grasgrün gefärbt ist, so daß an eine lokale Gallenfarbstoffbildung gedacht werden muß.

Die Patientin gibt an, daß der Ikterus während der Menstruation stets zunimmt.

Blutstatus vom 28. 2. 1921.

Hämogl.	= $^{58}/_{70}$ nach Sahli	Index = 1,1
Erythrocyten	= 3,833000	
Leukocyten	= 8350	
Thrombocyten	= 263000	
Gerinnung	= 31 Minuten; Kontrollversuch = 10 Minuten.	
Neutroph. polynucl.	= 67,1%	

Lymphocyten	= 25%
Eosinophile	= 1,6%
Mastzellen	= 0,3%
Übergangsformen, große Mononucl.	= 6%

Starke Anisocytose mit vorherrschend Mikrocyten (durchschnittlich Erythrocytendiameter 6,0 μ). Poikilocytose kaum angedeutet. Polychromasie stark, betrifft hauptsächlich die Makrocyten.

Spärliche basophil-punktierte Erythrocyten.

Vitalfärbung ergibt reichlich basophil granulierte Erythrocyten. Serum stark goldgelb.

Die Hijmans v. d. Berghsche Reaktion auf Gallenfarbstoff im Serum fällt
direkt negativ
indirekt stark positiv aus.

Resistenzprüfung der roten Blutkörperchen:

Beginn der Hämolyse	= 0,6 % Kochsalzlösung	abgelesen nach 2 Stunden
Totale Hämolyse	= 0,38% „	

Urinanalyse vom 28. 2. 1921:

Spez. Gewicht 1014. Goldgelb, klar sauer.

Eiweiß —, Zucker —, Chloride kompakt, Indican nicht vermehrt, Diazo —, Bilirubin —, Urobilin ++, Urobilinogen +++. Mikrosk. o. B.

Versuche zum Hämolysinnachweis, 28. 2. 1921.

	nach 24 Stunden
1. 0,9% Kochsalzlösung + Patientenblutkörperchen	leichte Bodenhämolyse
2. Normalserum (N_1)[1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0
3. Normalserum (N_1)[1]) + Patientenblutkörperchen	leichte Bodenhämolyse
4. Patientenserum[1]) + Patientenblutkörperchen	leichte Bodenhämolyse
5. Patientenserum[1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0

Resultat: Toxische Hämolyse der Patientenblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung nach 24 Stunden, ebenso wenn zu der physiologischen Kochsalzlösung noch Normal- oder Patientenserum zugefügt wird. Dagegen keine Hämolyse der resistenteren Normalerythrocyten nach 24 Stunden, weder in Normal- noch in Patientenserum. Das Patientenserum weist weder hämolytische noch hämolysehemmende Eigenschaften auf.

Die Agglutinationsversuche ergaben kein Resultat, da nach 20 Minuten Aufenthalt im Brutschrank sich in allen Gläschen feste Häutchen gebildet hatten (siehe S. 834).

3. Frl. Helene G., geb. 1903. Geburt wegen bedrohlicher Anämie der Mutter schon im 8. Schwangerschaftsmonat künstlich eingeleitet. Kind normal und gut entwickelt, 3,5 kg Geburtsgewicht; konnte nicht gestillt werden. Starke Verdauungsstörungen in den ersten Lebensmonaten, wodurch sie so geschwächt wurde, daß sie erst im 20. Monat gehen lernte. Mit 18 Monaten Pertussis. 1910 Parotitis, 1911 Varicellen. Hin und wieder Durchfälle; stets sehr reizbar und leicht ermüdbar. Mehrmals choreatische Zustände, auch choreatische Sprachstörung.

Im August 1913 hatte ich zum ersten Male Gelegenheit, die Patientin zu untersuchen.

Objektiver Befund: gut ernährtes, höchst nervöses Mädchen mit choreatischen Bewegungen und choreatischer Sprachstörung. Herz und Lungen normal. Leichte Anämie, Hämogl. = $^{60}/_{70}$. Keine Leber- und keine Milzschwellung nachweisbar.

Im November 1913 erkrankte das Kind mit Fieber und Bronchitis; da nun erstmals ein großer Milztumor nachweisbar war, Verdacht auf Typhus; aber die Widalsche Reaktion fiel negativ aus und der Blutbefund sprach gegen Typhus.

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Blutbefund (bei Temperaturen zwischen 37 und 38): Leukocyten 19400, davon: Neutroph. Polynucl. = 74%, Lymphocyten = 18%, Eosinophile = $^1/_3$%, Mastzellen = $^2/_3$%, Übergangsformen und große Mononucleäre = 7%.

Im Urin während dieser fieberhaften Affektion: Spur Eiweiß, S. —, Diazo —, Indican deutlich vermehrt, Chloride kompakt, Urobilin +, Gallenfarbstoff schwach +. Kein allgemeiner Ikterus, nur leichte Gelbfärbung der Skleren. Das Fieber ging nach ungefähr 10 Tagen zurück, ebenso die Bronchitis. Dagegen blieb von diesem Zeitpunkt an die Milz groß; sie überragte den Rippenbogen mindestens um 3 Querfinger; bei leichten fieberhaften Zuständen (Schnupfen, Verdauungsstörungen), bei Schulmüdigkeit, zu Zeiten erhöhter Nervosität nahm das Milzvolumen aber immer vorübergehend noch zu, auch wurde die Milz gleichzeitig mit der Vergrößerung spontan und auf Druck empfindlich. Parallel mit der Zunahme des Milztumors ging dann auch eine leichte Leberschwellung, aber ohne deutlichen Ikterus, nur die Gelbfärbung der Skleren wurde etwas ausgesprochener.

Dezember 1923: der Hämolyseversuch ergab beginnende Hämolyse bei 0,56% Kochsalzlösung. Die Wassermannsche Reaktion fiel negativ aus. 1914 erkrankt sie zusammen mit ihrer Schwester an Masern, die sie aber viel besser übersteht als jene. Eine Levikokur beeinflußt das Allgemeinbefinden gut.

Mai 1915: vermehrtes Herzklopfen, das Herz ist nicht dilatiert, dagegen besteht ein leises systolisches Geräusch über Spitze und Pulmonalis von akzidentellem Charakter.

Juni 1915: ist sehr blaß geworden und fühlt sich schlecht; die Leber ist vergrößert und druckempfindlich, die Milz reicht bis auf Nabelhöhe. Temperaturen subfebril. Hämogl. = $^{40}/_{70}$ nach Sahli. Aber kein allgemeiner Ikterus, nur vermehrte Gelbfärbung der Skleren.

Oktober 1917: klagt über Leibschmerzen, die auf vermehrte Leberschwellung zurückzuführen sind; auch Zunahme des Milztumors und nun erstmals deutlicher Ikterus nachweisbar. Leberschwellung und Leberschmerzen verschwinden auf eine Kur mit Vichywasser (200 g Vichy auf 40° C erwärmt, $^1/_2$ Stunde vor Morgen- und Mittagessen).

November 1917: Leber weniger geschwollen, Ikterus geringer, Milz noch sehr groß. Hämogl. = $^{60}/_{70}$.

1918 Winterkur in der Höhe, während der sie sich sehr gut erholt; nach Heimkehr heftige Gallenkolik mit starkem Ikterus. Seither nie mehr eigentliche Gallenkoliken; nur hie und da Leberschmerzen, besonders zur Zeit der Menses. Nach körperlichen Anstrengungen häufig Milzschmerzen.

Oktober 1921: klagt über Dyspnoe und Herzklopfen beim Gehen und bei der Arbeit. Herz nicht dilatiert; leises akzidentelles systolisches Geräusch an der Herzspitze. Milz überragt den Rippenbogen bei tiefer Inspiration um 2—3 Querfinger. Hämogl. = $^{65}/_{70}$; nur die Skleren sind leicht gelb. Besserung unter Eisen- und Arsenpräparaten. Zu Zeiten vermehrter Anämie und Gelbsucht stets eigentliche Sucht nach grünem Gemüse und Fleisch, Abneigung gegen Mehlspeisen; die gleiche Erscheinung zeigt sich auch bei Mutter und Schwester.

Blutstatus vom 30. 6. 1921.

Hämogl.	= $^{68}/_{70}$ nach Sahli
Leukocyten	= 9800
Neutroph. polynucl.	= 81%
Lymphocyten	= 10%
Eosinophile	= 4%
Mastzellen	= 3%
Übergangsformen, große Mononucl.	= 2%

Ausgesprochene Anisocytose, auffällige Mikrocytose (durchschnittlicher Diameter der Erythrocyten = 6,1 μ), Poikilocytose kaum angedeutet, vereinzelte basophil punktierte Erythrocyten, reichlich polychromatische Erythrocyten.

Vitalfärbung: reichlich basophil granulierte Erythrocyten. Serum goldgelb.

Untersuchung auf Gallenfarbstoffe im Serum:

Hijmans v. d. Berghsche Reaktion direkt negativ,
indirekt stark positiv.

Quantitative Bestimmung nach Haselhorst: $^1/_{42000}$.

Resistenzprüfung der Erythrocyten:

Beginn der Hämolyse bei 0,52% Kochsalzlösung } nach 2 Stunden
totale Hämolyse „ 0,38% „ } abgelesen.

Urinbefund: Alb. —, S. —, Bilirubin —, Urobilin und Urobilirogen ++.

Versuche zum Hämolysinnachweis, 30. 6. 1921.

	nach 24 Std.	nach 30 Std.	nach 54 Std.
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	Spur Bodenhämolyse	Bodenhämolyse +
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	Spur Bodenhämolyse	Bodenhämolyse +
3. Normalserum (N_1) [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	leichte Bodenhämolyse
4. Normalserum (N_1)[1]) + Patientenblutkörperchen	Spur Bodenhämolyse	deutliche Bodenhämolyse	starke Bodenhämolyse
5. Patientenserum [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0 (Agglut. +)	0	0
6. Patientenserum [1]) + Patientenblutkörperchen	0	0	0

Resultat: Versuch 1 und 2 zeigen wieder die toxische Hämolyse durch physiologische Kochsalzlösung nach 30 Stunden, Versuch 3 im Vergleich zu Versuch 1 die hämolysehemmende Wirkung des Normalserums; aus den Versuchen 5 und 6 geht eine noch viel intensivere hämolysehemmende Wirkung des Patientenserums hervor. Deutliche lytische Wirkung des Normalserums auf die Patientenblutkörperchen läßt Versuch 4 erkennen. Versuch 5, korrespondierend mit Agglutinationsversuch 5 (siehe unten) zeigt, daß die agglutinierende Wirkung des im Patientenserum enthaltenen Isoagglutinins für die Normalerythrocyten auch durch die starke Verdünnung des Hämolysinversuches in keiner Weise beeinflußt wurde.

Agglutinationsversuche, 30. 6. 1921.

	Agglutination
1. 10 gtts. 0,9% NaCl-Lösung + 1 gtt. Normalblutkörperchen (N_2)	0
2. 10 gtts. 0,9% NaCl-Lösung + 1 gtt. Patientenblutkörperchen	0
3. 10 gtts. Normalblutserum (N_1) + 1 gtt. Normalblutkörperchen (N_2)	0
4. 10 gtts. Normalserum (N_1) + 1 gtt. Patientenblutkörperchen	0
5. 10 gtts. Patientenserum + 1 gtt. Normalblutkörperchen (N_2)	Vollständige Agglutination nach 15 Minuten
6. 10 gtts. Patientenserum + 1 gtt. Normalblutkörperchen (N_2) + 10 gtts. 0,9% NaCl-Lösung	Vollständige Agglutination nach 10 Minuten
7. 10 gtts. Patientenserum + 1 gtt. Normalblutkörperchen (N_2) + 40 gtts. 0,9 NaCl-Lösung	Vollständige Agglutination nach 15 Minuten.
8. 10 gtts. Patientenserum + 1 gtt. Patientenblutkörperchen	0

N. B. Die negativen Versuche blieben es auch bei fortgesetzter Beobachtung während einigen Tagen (Laboratoriumstemperatur).

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Resultat: Isoagglutination des Patientenserums für Normalblutkörperchen, dessen Wirkung auch durch starke Verdünnungen (siehe ebenfalls Hämolysinversuch) nicht beeinflußt wird.

4. Herr Albert H., geb. 1888, Coiffeur. War in den ersten Kinderjahren stets gesund; mit 11 Jahren schwere fieberhafte Erkrankung, in deren Verlauf er anämisch und ikterisch wurde; vorher bestand nie Gelbsucht. Seit dieser Krankheit hat er einen Ikterus von wechselnder Intensität behalten.

Herr Dr. A. von Salis, der den Patienten damals behandelte, hatte die Freundlichkeit, mir seine Notizen über diese unter dem Bilde einer Sepsis verlaufende Affektion zur Verfügung zu stellen:

3. 4. 1899. Akut erkrankt; Temperatur 40. Sensorium stark getrübt. Herzgeräusche an Spitze und Basis.

9. 4. 1899. Milz palpabel und schmerzhaft auf Druck. Delirien. Temperatur 38,5, Puls 120. Venenpuls am Halse.

14. 4. 1899. Fieberfrei; Milztumor größer, Leberrand palpabel. Im Urin 0,6% Zucker. Hämoglobin 35%. Herz vergrößert, über allen Ostien Geräusche.

31. 5. 1899. Ikterus; Cyanose; Hämoglobin 40%.

16. 6. 1899. Blutuntersuchung (durch Dr. R. Zollikofer):

Rote Blutkörperchen: mäßige Größenunterschiede; Andeutung von polychromatophiler Degeneration. Kernhaltige Erythrocyten vom Typus der Normoblasten (etwa 15 auf 1000 Leukocyten).

Leukocyten: Gesamtzahl scheint vermehrt (keine Zählung ausgeführt); Spezifizierung: Polynucl. neutrophile 66%; Eosinophile 3%; Lymphocyten 19,5%; große Mononucl. 8,5%; Mastzellen 1%; neutrophile Myelocyten 1,5%; eosinophile Myelocyten 0,5%. Blutplättchen in geringer Zahl.

16. 2. 1900. Hämoglobin 45%; Urin o. B. Leberrand 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, Milz reicht unter den Nabel, derb, Rand scharf. Leber und Milz druckempfindlich. Herzgeräusche.

28. 3. 1900. Urin enthält reichlich Urobilin und Urobilinogen.

Zweite Blutuntersuchung (durch Dr. Zollikofer):

Hämoglobin 57%; Leukocyten 9380,

davon 5510 Neutroph. polynucl.,
2900 Lymphocyten,
790 Mononucl., keine Myelocyten,
180 Eosinophile, Normoblasten sehr spärlich.

2. 3. 1901. Temperatur 39. Übelkeit und Kopfschmerz. Leber und Milz unverändert. Leukocyten stark vermehrt. Blieb von da an dauernd ikterisch.

Im März 1914 trat der Patient für kurze Zeit in die Abteilung von Salis im Inselspital ein, wo ich erstmals Gelegenheit hatte, ihn zu untersuchen. Der Krankengeschichte entnehme ich:

H. erkrankte in der Nacht vom 6./7. 3. 1914 an heftigen „Magenschmerzen" und mußte mehrmals erbrechen; das Erbrochene hatte galligen Geschmack. Andern Tags bemerkte der Patient, daß er viel stärker ikterisch war als sonst. Vor diesem Anfalle hatte er aber schon 6 Wochen lang täglich an Schmerzen in der Magengegend gelitten, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftraten, höchstens durch diese etwas verstärkt wurden. Häufiges Erbrechen. Nach dem nächtlichen Kolikanfalle verschwanden die Schmerzen, stellten sich am 9. und 10. 3. erneut ein, um dann ganz auszubleiben. Kein Fieber, aber äußerst hartnäckige Schlaflosigkeit seit Beginn des intensiven Ikterus.

13. und 14. 3. heftiges Nasenbluten.

Status vom 15. 3. 1914. Mittelgroßer, ziemlich kräftig gebauter Mann. Intensiver Ikterus der Haut und Schleimhäute.

Lunge normal, untere Grenzen hochstehend. Herzdämpfung nach rechts und links verbreitert (Querstellung des Herzens durch Zwerchfellhochstand?), Töne rein, Puls 80, regelmäßig, von guter Spannung.

Leber vergrößert, palpabel, Oberfläche glatt, schwach druckempfindlich. Milz sehr groß, derb, mit mehreren deutlich palpabeln Einkerbungen, reicht bis zur Linea alba und 6 cm unter den Nabel herunter.

Stuhl: täglich, von sehr heller Farbe.

Urin: spez. Gewicht 1020, Reaktion sauer. Starke Eiweißtrübung (mikroskopisch keine Nierenelemente), Sacch. —, Chloride kompakt, Diazo —, Indican vermehrt, Gallenfarbstoffe stark +, Urobilin +, Urobilinogen stark +.

Wassermannsche Reakion —.

17. 3. Hauptklage Schlaflosigkeit; sogar Morphiuminjektionen ohne Wirkung. Der Ikterus hat etwas abgenommen, im Stuhl, der jetzt wieder dunkelbraun ist, keine Fettsäurenadeln.

21. 3. Der Ikterus hat weiter abgenommen; schläft wieder gut mit Brom. Seit. 17 3. abendliche Temperatursteigerungen bis maximal 37,8, Puls bis maximal 116. Urotropin.

31. 3. 1914. Ikterus weiter zurückgegangen.

Hämoglobin = $^{40}/_{80}$ nach Sahli. Leukocyten = 7460; Polynucl. neutroph. = 70%; Lymphocyten = 27,3%; Eosinophile = 1%; Mastzellen = 0,7%; Übergangsformen, große mononucleäre Zellen = 1%. Keine Poikilocytose, dagegen Anisocytose (Makro- und Mikrocyten). Mehrere Normoblasten und Normoblastenkerne.

19. 9. 1914. Hämoglobin = $^{50}/_{80}$ nach Sahli, Leukocyten = 6800. Im Ausstrich viele Mikro- und Makrocyten; Normoblastenkerne. Milz gleich groß geblieben, Leber weniger vergrößert.

Diagnose: Morbus Banti.

Im Herbst 1921 hatte ich Gelegenheit, den Patienten wieder zu untersuchen. Er berichtet, daß er seit jenem Anfall im Frühjahr 1914 nie mehr Leberschmerzen verspürt habe. Dagegen sei sein Ikterus seit seinem ersten Auftreten vor 22 Jahren nicht mehr verschwunden; dieser wechselt allerdings stark an Intensität; bei Ermüdung, bei interkurrenten leichten Erkrankungen, hauptsächlich auch nach Ärger und Aufregungen nimmt die Gelbsucht stark zu.

Patient gibt an, daß er sich im Winter stets weniger wohl fühle als im Sommer, weniger wegen der Kälte, die er gut verträgt, wenn sie beständig ist, als wegen des häufigeren Wetterwechsels im Winter, der sich bei ihm stets durch schlechteres Allgemeinbefinden und durch vermehrte Gelbsucht bemerkbar macht. Verdauung und Stuhl sind normal; sein Appetit ist launisch; er ißt hauptsächlich gern grünes Gemüse, Eier und Fleisch.

Vor einigen Jahren wurde er auf der dermatologischen Klinik während längerer Zeit mit Röntgenbestrahlungen der Milz behandelt, ohne Erfolg. Die Größe der Milz wurde durch die Bestrahlung in keiner Weise beeinflußt, auch nicht das Allgemeinbefinden.

Status vom 27. 10. 1921: kräftig gebaut, mäßig gut ernährt; intensiver Ikterus von goldgelber Nuance. Lungen: Grenzen normal; kein Katarrh. Herz: wenig vergrößert, je ein Querfinger über linke Mamillarlinie und rechten Sternalrand hinausragend. Herztöne rein, keine Geräusche im Liegen, im Stehen ein leises systolisches Geräusch an der Spitze hörbar. Blutdruck 150 mm Hg. Leber vergrößert, Rand sehr weich, reicht in der Mamillarlinie 5,5 cm über den Rippenbogen heraus. Milz sehr groß und sehr derb, reicht 8 cm unter den Nabel und 3,5 cm über die Linea alba hinaus nach rechts.

Urin: klar, sauer; Alb. Spur (mikroskopisch o. B.), Sacch. —, Chloride kompakt, Indican nicht vermehrt, Diazo —, Bilirubin —, Urobilin und Urobilinogen stark +.

Blutuntersuchung vom 23. 3. 1921.

Hämoglobin	= $^{45}/_{80}$ nach Sahli	Index = < 1.
Erythrocyten	= 3,477000	
Leukocyten	= 6660	
Blutplättchen	= 271000	
Neutroph. polynucl.	= 53,4%	
Lymphocyten	= 37,4%	
Eosinophilie	= 1,6%	
Mastzellen	= 1,6%	
Übergangsformen und große Mononucleäre	= 6%.	

Vereinzelte Normoblasten (1 Normoblast auf 250 gezählte Leukocyten).

Ausgesprochene Mikrocytose (durchschnittliche Diameter der Erythrocyten = 6,0 μ). Leichte Poikilocytose, starke Anisocytose. Vitalfärbung: sehr zahlreiche basophile Granulierung (zentrale und randständige Granula) der roten Blutkörperchen, betrifft hauptsächlich Makrocyten.

Untersuchung auf Gallenfarbstoff, Urobilin und Urobilinogen im Serum.
Serum stark goldgelb;
Hijmans v. d. Berghsche Reaktion direkt — } gleicher Ausfall der Reaktionen am 27. 10. 1921.
indirekt +++
Quantitative Bilirubinbestimmung nach Haselhorst = $^1/_{25000}$;
Urobilin = leicht +;
Urobilinogen = —.

Resistenzprüfung der roten Blutkörperchen.
beginnende Hämolyse bei 0,56% Kochsalzlösung
totale „ „ 0,42% „
am 27. 10. 1921:
Beginnende Hämolyse bei 0,70% Kochsalzlösung
Totale „ „ 0,46% „

Versuche zum Hämolysinnachweis, 23. 3. 1921.

	Nach 24 Stunden:
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	leichte Bodenhämolyse
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	„
3. Normalserum (N_1) [1] + Normalblutkörperchen (N_2)	„
4. Normalserum (N_1) [1] + Patientenblutkörperchen	„
5. Patientenserum [1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0 [2]
6. Patientenserum [1] + Patientenblutkörperchen	leichte Bodenhämolyse

Resultat: Auffällige Hämolysehemmung durch Patientenserum in Versuch 5, die um so auffälliger ist, als sie sich selbst in einem Kontrollversuch mit 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank in gleicher Weise geltend macht.
Die Agglutinationsversuche ergeben keine Iso- und keine Autoagglutination.

Versuche zum Hämolysinnachweis, 27. 10. 1921.

	28. 10.	29. 10.	30. 10.	2. 11.	3. 11.
1. Physiologische NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	+	diffus	diffus
2. Physiologische NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	+	++	diffus	diffus
3. Normalserum aktiv (N_1) [3] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	0	Spur	+
4. Normalserum aktiv (N_1) [3] + Patientenblutkörperchen	0	0	0	Spur	+
5. Normalserum inaktiv (N_1) [3] + Patientenblutkörperchen	0	0	0	Spur	+
6. Patientenserum [1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	0	+	++
7. Patientenserum [1] + Patientenblutkörperchen	0	0	0	0	0
8. Patientenserum [1] + Normalserum (N_1) + Patientenblutkörperchen	0	0	0	0	0

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834
[2]) Ein mit der gleichen Mischung beschicktes Gläschen wurde 24 Stunden in den Brutschrank verbracht und zeigte trotzdem ebenfalls vollständiges Fehlen von Hämolyse.
[3]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Resultat: Ausgesprochene hämolysehemmende Eigenschaft des Normal- und Patientenserums, am frappantesten in Versuch 7 und 8 für Patientenserum mit Patientenblutkörperchen.

Der Patient hat sich 1913 verheiratet; ich hatte nun Gelegenheit, seine drei älteren Kinder zu untersuchen.

1914 Frühgeburt im 7. Monat; starker Icterus neonat.; nach 4—5 Tagen gestorben.

4. a) Gertrud H., geb. 1915. Icterus neonat.; nach wenigen Tagen verschwunden, seither stets gesund, nie gelb, nie anämisch, das kräftigste von allen Kindern.

Status 27. 10. 1921: kräftig, gut entwickelt; kein Ikterus; Lunge und Herz normal; Leber und Milz nicht vergrößert. Alb. —, Sacch. —, Bilirubin —, Urobilin und Urobilinogen ++.

Hämoglobin = $^{75}/_{70}$ nach Sahli; Vitalfärbung: spärliche granulierte Erythrocyten. Anisocytose angedeutet, Erythrocyten erscheinen durchschnittlich kleiner als in der Norm, durchschnittlicher Diameter: 7,1 μ.

Resistenzprüfung: beginnende Hämolyse bei 0,54% Kochsalzlösung,
totale „ „ 0,40% „

4. b) Susi H., geb. 1916. Icterus neonat. sehr empfindliche Verdauungsorgane, häufig Diarrhöen; sehr nervös; nie gelb; nie bleichsüchtig.

Status 27. 10. 1921: gut entwickeltes, aber nervöses Kind; kein Ikterus; Nackendrüsen beidseits. Lunge und Herz normal; Leber nicht vergrößert, Milz bei tiefer Inspiration am Rippenbogen eben palpabel. Urin: kein Zucker, kein Eiweiß; Bilirubin —, Urobilin und Urobilinogen ++.

Hämoglobin = $^{73}/_{70}$ nach Sahli; Vitalfärbung: nur vereinzelte granulierte Erythrocyten. Andeutung von Mikrocytose, durchschnittliche Diameter der Erythrocyten = 7,0 μ.

Resistenzprüfung: beginnende Hämolyse bei 0,52% Kochsalzlösung,
totale „ „ 0,40% „

8. 7. 1922: Milztumor heute nicht mehr nachweisbar.

4. c) Margrit H., geb. 1917. Herr Dr. Glanzmann, der das Kind bald nach der Geburt behandelte, hatte die Freundlichkeit, mir seine Notizen zur Verfügung zu stellen:

28. August 1917: normal und rechtzeitig geboren, kein Icterus neonat.

15. September konsultiert wegen Ikterus der Haut und Skleren, angeblich nach Abkühlung; kein Milztumor; im Urin Urobilinogen.

25. September 1917: Ikterus zurückgegangen nach Behandlung mit kleinen Dosen Kalomel.

18. Oktober 1919: Im Anschluß an leichte grippale Erkrankung wieder Ikterus.

23. Februar 1920: Plötzliches Erbrechen und Fieber; ohne Blutung nach außen rasch eintretende sehr schwere Anämie.

28. Februar 1920: Hämoglobin = 10%. Milchfreie Diät und Kalomel zweimal 0,1 pro die.

11. 3. 1920: Nach Genuß von Milch leichter Durchfall.

12. 3. 1920: Fieber 39,5 ohne Befund; Brechreiz und Appetitlosigkeit; auffallende Blässe.

13. 3. 1920: Temperatur 39, Hämoglobin = 35%.

14. 3. 1920: Temperatur 36,1. Milztumor eben nachweisbar; kein Ikterus.

1. 4. 1920: Unter Kalomelbehandlung rasche Erholung. Hämoglobin = 50—55%.

Eigene Untersuchung, 27. 10. 21. Nach Angaben des Vaters trat im Frühjahr 1921 im Anschluß an einen eklamptischen Anfall starker Ikterus auf, der seither nie mehr ganz geschwunden ist. Wie der Vater soll auch das Kind bei Wetterwechsel viel intensiver gelb werden.

Status: graziler und blasser als seine Geschwister, mit leicht gelblicher Hautfarbe; Skleren leicht ikterisch. Beidseitig kleine Nackendrüsen; weiche diffuse Struma. Lungen normal, Herzdämpfung nach links und oben deutlich verbreitert, 2. Pulmonalton stark

akzentuiert; im Liegen und Stehen keine Geräusche. Leber normal, nicht vergrößert; Milz vergrößert, derb, erreicht den Rippenbogen.

Hämoglobin = $^{53}/_{70}$ nach Sahli. Anisocytose beträchtlich; durchschnittlich Diameter der Erythrocyten = 6,5 μ.

Vitalfärbung: äußerst zahlreiche granulierte Erythrocyten. Granula randständig und zentral gelegen, betrifft hauptsächlich Makrocyten.

8. 7. 1922: wieder sehr blaß. Leichter Ikterus, Milz palpabel. Hämoglobin = [illegible]/70. Auf 200 Leukocyten 4 Normoblasten; Neutrophile polynucl. = 47%, Lymphocyten = 48%, Eosinophile = 1%, Mastzellen = 1%, Monocyten = 2%, Plasmazellen = 1%.

Starke Polychromasie, starke Anisocytose.

Resistenzprüfung: beginnende Hämolyse bei 0,70% Kochsalzlösung,
totale „ „ 0,56% „ [1])

5. Herr Joh. St., 36jähriger Sek.-Lehrer. 13. 6. 1921. War stets gesund; erst seiner Frau fiel die häufige Gelbfärbung der Skleren auf; doch fühlte er sich auch zu Zeiten von deutlicher Gelbsucht nie in seinem Wohlbefinden und in seiner Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Nur nach Neujahr 1921 litt er einige Zeit an vermehrter Gelbsucht und lästigen Verdauungsstörungen (aufgetriebener Leib, nachts brennendes Gefühl im Epigastrium, Obstipation); Herr Dr. v. Salis, den er damals (Februar 1921) konsultierte, stellte einen deutlichen Ikterus der Skleren und der Haut fest, ebenso einen gut palpablen Miltzumor, dagegen keine Liververgrößerung (Mitteilung von Dr. v. Salis).

St. gibt an, daß der Ikterus nie nach körperlichen Anstrengungen, auch nie nach Ärger oder anderen seelischen Erregungen auftrete; die Witterung habe ebenfalls keinen Einfluß, auch nicht Essen und Trinken; dagegen habe er das Auftreten der Gelbsucht meist in der zweiten Winterhälfte bemerkt, wenn er von der langen Winterschule etwas müde sei. Leberschmerzen hat er nie verspürt, nie Stuhlentfärbung bemerkt, nie an Pruritus gelitten. Sein Körpergewicht blieb stets stationär, die Verdauung ist gut, abgesehen von der chronischen Obstipation. An Anämie habe er nie gelitten.

Der Vater soll stets ein „gelbliches Gesicht" haben, aber ohne Wechsel in der Intensität der Gelbfärbung. Fünf Brüder sind gesund und haben nie an Ikterus gelitten.

Status praesens. Kräftiger, muskulöser Mann; leichte ikterische Verfärbung der Skleren. Struma diffusa leichten Grades. Herz normal, Lungen normal. Leber nicht vergrößert, Milz eben palpabel. Ileocöcalgegend, leicht druckempfindlich (chronische Obstipation!).

Urin normal, auch kein Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen.

Blutuntersuchung.

Hämoglobin	= $^{72}/_{80}$ nach Sahli	Index = $\angle$ 1
Erythrocyten	= 4,808 000	
Leukocyten	= 4380	
Blutplättchen	= 190 000	
Neutroph. polynucl.	= 48,5%	
Lymphocyten	= 37,5%	
Eosinophile	= 5,5%	
Mastzellen	= 0,5%	
Große Mononucl. und Übergangsformen	= 8%	

Keine pathologischen Zellen; keine Poikilocytose, keine Polychromasie.

Vitalfärbung: keine basophil granulierte Erythrocyten.

Mikrocytose (durchschnittliche Diameter der Erythrocyten = 6,8 μ).

Resistenzprüfung der Erythrocyten.

Beginnende Hämolyse bei 0,44% Kochsalzlösung
Totale „ „ 0,36% „
} nach 2 Stunden abgelesen.

[1]) Das Kind ist im Sommer 1923 im Anschluß an einen schweren protrahierten hämolytischen Schub unter den Erscheinungen akuter Herzinsuffizienz gestorben. Anmerkung bei der Korrektur.

Versuche zum Hämolysinnachweis.

	Nach 24 Stunden
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	leichte Bodenhämolyse
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	„
3. Normalserum (N_1) [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0
4. Normalserum (N_1) [1]) + Patientenblutkörperchen	0 (Agglutination +)
5. Patientenserum [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0
6. Patientenserum [1]) + Patientenblutkörperchen	0

Resultat: Die Versuche zeigen einerseits (Versuch 1 und 2) die toxische Hämolyse der physiologischen Kochsalzlösung nach 24stündigem Kontakt mit Normal- und Patientenerythrocyten, andererseits (Versuch 3—6) die vor Hämolyse schützende Wirkung des Normal- und Patientenserums.

Die Agglutinationsversuche ergeben fehlende Autoagglutination, dagegen ein im Normalserum (N_1) enthaltenes Isoagglutinin für die Normalerythrocyten (N_2).

Serumuntersuchung.

Serumfarbe deutlich goldgelb.
Reaktion nach Hijmans v. d. Bergh direkt = negativ,
indirekt = + +.
Quantitative Bestimmung nach Haselhorst = $^1/_{80000}$.
Gerinnungszeit = 13 Minuten.
Wassermannsche Reaktion negativ.

6. Dr. P. L., 28jährig. Chemiker. 22. 6. 1921. Hat seit Jahren bemerkt, daß er im Anschluß an körperliche und geistige Überanstrengungen leicht gelb wird; als Student machte er diese Beobachtung regelmäßig am lendemain von größeren Gelagen; in letzter Zeit ist ihm aufgefallen, daß sich nach langen Automobilfahrten (Tagestouren) ebenfalls ein nur wenige Tage dauernder leichter Ikterus einstellte. Das Allgemeinbefinden wurde durch diese Ikterusschübe nie in irgendeiner Weise beeinträchtigt; acholische Stühle, Pruritis oder andere Erscheinungen des mechanischen Ikterus wurden nie beobachtet. Eine Schwester der Mutter, das Kind eines Bruders der Mutter und ein Bruder des „Patienten" (sit venia verbo!) weisen die gleichen Symptome auf; ich habe sie aber aus äußeren Gründen nicht untersuchen können.

Status praesens: kräftig gebauter, gesund aussehender Mann. Deutliche Gelbfärbung der Skleren, mehr als gewöhnlich, da tags zuvor vielstündige Automobilfahrt. Herz und Lungen normal; Leber und Milz nicht vergrößert, auch keine Vergrößerung der Milzdämpfung nachweisbar.

Urin: Alb. Spuren; kein Zucker; Diazo negativ; Indican nicht vermehrt; Chloride kompakt; Bilirubin $\dot{-}$, Urobilin +, Urobilinogen —.

Blutuntersuchung 22. 6. 1921.

Hämoglobin	= $^{83}/_{80}$ nach Sahli	Index = 1,1
Rote Blutkörperchen	= 4,722000	
weiße Blutkörperchen	= 6320	
Blutplättchen	= 146000	
Neutroph. polynucl.	= 47%	
Lymphocyten	= 40,5%	
Eosinophile	= 1,5%	
Mastzellen	= 1,5%	
Große Mononucl. und Übergangsformen	= 9,5%.	

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Keine pathologischen Formen; keine Polychromasie, keine Poikilocytose, dagegen starke Anisocytose, viele Mikrocyten (durchschnittliche Diameter der Erythrocyten = 7,1 μ).
Vitalfärbung: nur vereinzelte basophil granulierte Erythrocyten.
Serum: stark goldgelb.
Reaktion nach Hijmans v. d. Bergh: direkt = negativ.
indirekt = stark +.
Quantitative Bestimmung nach Haselhorst = $^1/_{85000}$.
Wassermannsche Reaktion negativ.

Resistenzprüfung der Erythrocyten.

Beginnende Hämolyse bei 0,48% Kochsalzlösung } nach 2 Stunden
Totale „ „ 0,36% „ } abgelesen.

Versuche zum Hämolysinnachweis.

	Nach 6 Std.	Nach 24 Std.	Nach 55 Std.
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	starke Bodenhämolyse
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	0	starke Bodenhämolyse
3. Normalserum (N_1) [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	Spur Bodenhämolyse
4. Normalserum (N_1) [1]) + Patientenblutkörperchen	0	0	Spur Bodenhämolyse
5. Patientenserum [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	minimale Spur Bodenhämolyse
6. Patientenserum [1]) + Patientenblutkörperchen	0	0	minimale Spur Bodenhämolyse

Resultat: Toxische Hämolyse der Normal- und Patientenerythrocyten durch physiologische Kochsalzlösung nach 55stündigem Kontakt. Versuch 3—6 zeigen sehr schön die hämolysehemmende Wirkung des Serums; Patientenserum wirkt stärker hemmend als Normalserum.

Die Agglutinationsversuche ergeben weder Iso- noch Autoagglutination.

7. Herr Guido G., geb. 1892, Ingenieur. Dieser Patient wurde mir im Juli 1921 von einer staatlichen Versicherung zur Begutachtung wegen seines chronischen Ikterus zugewiesen.

Der Patient gibt an, daß er mit 6 Jahren an fieberhaftem Darmkatarrh erkrankt sei, daß aber damals kein Ikterus bestanden habe; 1910, also im Alter von 18 Jahren, erkrankte er akut mit hohen Fiebern, mit Ikterus und Milztumor. Sein Arzt, der eine Bantische Krankheit diagnostizierte, schickte ihn zur Behandlung auf die Berner medizinische Klinik; eine hier vorgenommene Röntgenbestrahlung der Milz blieb ohne Erfolg. 1912 wurde in Mailand eine Cholelithiasis als Ursache des Ikterus angenommen, die Cholecystotomie ergab aber keine Steine, nur auffällig „dicke Galle". Der Patient ist seit seiner akuten Erkrankung im Jahre 1910 stets gelb geblieben. Sein Ikterus nimmt zu, wenn er Fettes ißt, er ist in der kalten Jahreszeit intensiver als im Sommer. Hautjucken hat er nie gehabt, Stuhlentfärbung nie bemerkt. Sein subjektives Befinden ist ein absolut gutes, seine Leistungsfähigkeit wurde durch sein Leiden nie vermindert. Auch wenn der Ikterus sehr intensiv ist, so hat er nie Abneigung gegen Fleischspeisen, nie Störung des Appetites oder der Verdauung.

In seiner Familie leidet niemand an chronischer Gelbsucht, seine Eltern und 4 Geschwister sind vollkommen gesund.

Ich entnehme der mir zur Verfügung gestellten Krankengeschichte der medizinischen Klinik, wo der Patient vom 23. Mai bis 15. August 1910 behandelt wurde, die folgenden Angaben:

[1]) + 5 ccm 0,9 Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Anamnese vom 23. 5. 1910: soll seit 2 Jahren etwas gelb gewesen sein, suchte aber deswegen den Arzt nicht auf; zu Ostern 1910 akute Erkrankung mit sehr hohem Fieber (Temperaturen bis zu 40 mit Remissionen von 3°), starkem Ikterus, Schwindel, Kopfschmerzen und Schwäche; nach Angaben des behandelnden Arztes bestand zu Anfang der akuten Erkrankung eine starke Leberschwellung, die nach 2 Wochen fast ganz zurückgegangen war; unterdessen hatte sich aber ein sehr beträchtlicher Milztumor entwickelt, der bis zur Crista iliaca reichte; vorübergehend war die Milz sehr druckempfindlich unter erneutem Temperaturanstieg. Verdauungsstörungen bestanden abgesehen von starker Obstipation nicht. Wegen Verdacht auf eine typhöse Erkrankung war eine Widalsche Reaktion ausgeführt worden, die aber ebenso wie die Diazoreaktion negativ ausfiel. Die Temperaturen gingen nach wenigen Wochen zur Norm zurück, der Ikterus verlor stark an Intensität und die subjektiven Beschwerden verschwanden. Auf der Höhe der Erkrankung wurde eine Herzerweiterung festgestellt und eine Anämie von $^{40}/_{80}$ Hämoglobin, die sich aber schon in 2—3 Wochen bis $^{55}/_{80}$ besserte.

Status vom 23. 5. 1910: leichter Ikterus der Skleren und der Haut; Temperatur normal. Am Hals beidseitig kleine Drüsen. Lungen normal. Herz wenig nach links dilatiert, systolisches Geräusch an der Spitze; Puls schwankt um 80. Leber kaum vergrößert, dagegen großer Milztumor, 2 cm unter den Nabel und seitlich fast bis zur Mittellinie reichend. Wassermannsche Reaktion negativ.

Untersuchung vom 7. Juli 1921.

Leichter Ikterus der Haut und der Skleren; gutes Aussehen und guter Ernährungszustand. Lungen und Herz normal (die früher nachgewiesene Herzerweiterung ist vollständig verschwunden, ebenso das systolische Geräusch). Leber normal groß, Milztumor eben noch palpabel. Haut in der Milzgegend weist ausgedehnte Teleangiektasien auf, die nach der Röntgenbestrahlung aufgetreten sein sollen. Urin: Alb. Spuren, kein Zucker, keine Indicanvermehrung, Diazo —, Bilirubin —, Urobilin und Urobilinogen stark +.

Blutbefund.

Hämoglobin	$= {}^{73}/_{80}$ nach Sahli	Index = 1,1
Rote Blutkörperchen	= 3,9 Mill.	
Leukocyten	= 5000	
Thrombocyten	= 198000	
Neutr. polyn.	= 74,5%	
Lymphocyten	= 18%	
Eosinophile	= 3,5%	
Mastzellen	= 0,5%	
Übergangsformen und große Mononucl.	= 3,5%.	

Auf 200 gezählte Leukocyten 1 Myelocyt, 2 Normoblasten, 2 Megaloblasten.

Starke Anisocytose, hauptsächlich viele Mikrocyten (durchschnittlicher Diameter der Erythrocyten = 6,4 μ), Poikilocytose nur angedeutet. Polychromasie reichlich, betrifft besonders die Makrocyten. Vitalfärbung ergibt sehr reichlich basophil granulierte Zellen. Wie bei der Polychromasie sind es hauptsächlich die Makrocyten, die betroffen sind.

Blutserum goldgelb, enthält reichlich Bilirubin, nach Haselhorst = $^{1}/_{50000}$; ebenso fällt die Hijmans v. d. Berghsche Reaktion: direkt = negativ,
indirekt = stark positiv aus.

Resistenzprüfung.

Beginnende Hämolyse	bei	0,62% NaCl-Lösung
Totale	„	0,34% „

Resultat des Hämolysinversuches (s. S. 853): Toxische Hämolyse der Patienten- und Normalerythrocyten durch physiologische Kochsalzlösung nach 20stündigem Kontakt. Hämolysehemmende Wirkung des Normal- und Patientenserums; die hemmende Wirkung ist stärker beim Patienten- als beim Normalserum.

Blutbefunde während Aufenthalt auf medizinischer Klinik 1910[1]).

	23. 5.	Nach Röntgenbestrahlung 1. 7.	Unmittelbar vor Röntgenbestrahlung 16. 7.	7 Std. nach Röntgenbestrahlung 16. 7.	Vor Röntgenbestrahlung 12. 8.	Nach Röntgenbestrahlung 12. 8.
Hämoglobin	$^{60}/_{80}$	—	$^{55}/_{80}$	$^{55}/_{80}$	$^{65}/_{80}$	$^{65}/_{80}$
Rote Blutkörperchen	3,5 Mill.	3 Mill.	2,96 Mill.	2,93 Mill.	3,18 Mill.	3,5 Mill.
Leukocyten	9766	7200	7100	9200	—	5600
Polyn. Neutroph.	69%	sehr viele Makro- und Mikrocyten	61%	69%	68%	67%
Lymphocyten	30%	1 Myelocyt	36%	27%	24%	29%
Eosinophile	0,5%	—	0%	1%	4%	0%
Große Mononucl. und Übergangsformen	0,5%	—	0,5%	Myelocyten 0,5%	1%	0%
Mastzellen	0,0%	—	2,5%	1%	2%	3%
Poikilocytose	gering	—	rote Blutkörperchen von verschied. Größe, aber keine ausgesproch. Mikro- und Makrocyten	starke Polychrom., starke basophil. Körnelung	keine kernhaltig. Eos.	Myel. 1%
Anisocytose	—	—	—	—	—	—
Normoblasten	4 auf 200 Leukocyten	—	keine kernhaltige Erythrocyten	kernhaltige Rote 3 auf 200 Leukocyten (1 Megaloblast, 2 Normobl.)	—	—

[1]) Die Krankengeschichte des Patienten, bei dem früher die Diagnose Bantischer Symptomenkomplexe gestellt worden ist, wird auch in der Arbeit Seilers über den Morbus Banti aufgeführt; ich entnehme derselben eine Angabe über den Befund des durch Punktion aus dem Milztumor gewonnenen Blutes: Leukocytenzahl 11000, davon neutroph. polynucl. Zellen 41,6%, Lymphocyten 56%, woraus hervorgeht, daß in der Milz mehr Lymphocyten sich finden als im zirkulierenden Blute. Keine abnormen Zellformen.

Versuche zum Hämolysinnachweis, 7. 7. 1921 *).

	Nach 6 Std.	Nach 20 Std.	Nach 30 Std.	Nach 48 Std.	Nach 90 Std.	Nach 114 Std.
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	Bodenhämolyse +	Bodenhämolyse ++	Hämolyse +++ Farbe kirschrot (Oxyhämogl.) [2])	+++	+++
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	Bodenhämolyse ++	Bodenhämolyse +++	Hämolyse +++ Farbe weinrot [3])	+++	+++
3. Normalserum (N_1) [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0 (Agglutinat.)	0	0	Bodenhämolyse +	Bodenhämolyse ++
4. Normalserum (N_1) [1]) + Patientenblutkörperchen	0	0 (Agglutinat.)	0	Bodenhämolyse ++	Bodenhämolyse ++	Bodenhämolyse ++
5. Patientenserum [1]) + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	0	0	Bodenhämolyse nur angedeutet	Spur Bodenhämolyse
6. Patientenserum [1]) + Patientenblutkörperchen	0	0	Spur Bodenhämolyse	leichte Bodenhämolyse	Bodenhämolyse +	Bodenhämolyse +

*) Zusammenfassendes Resultat dieses Versuches (siehe Seite 851).

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

[2]) Normalblutkörperchen aus der Fingerbeere entnommen.

[3]) Patientenblutkörperchen aus der gestauten Armvene entnommen.

Agglutinationsversuche.

	Agglutination
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0
3. Normalserum (N_1) + Normalblutkörperchen (N_2)	total agglutiniert nach 15 Minuten
4. Normalserum (N_1) + Patientenblutkörperchen	total agglutiniert nach 15 Minuten
5. Patientenserum + Normalblutkörperchen (N_2)	0
6. Patientenserum + Patientenblutkörperchen	0

Resultat: Keine Autoagglutination. Das Normalserum (N_1) enthält Isoagglutinine für die Normalerythrocyten (N_2) und Patientenerythrocyten.

8. Frau Bertha S., geb. 1897. Diese Patientin wurde vom 17. Mai bis 21. Juli 1920 auf der medizinischen Klinik behandelt. Ich rekapituliere hier zuerst die klinische Krankengeschichte; anschließend folgt der Befund meiner Nachuntersuchung im Herbst 1921.

Anamnese vom 17. 5. 1920: leidet seit etwa einem Jahr an Gelbsucht, anfänglich waren mit dieser Gelbsucht keine Beschwerden verbunden (keine Verdauungsstörungen, keine Schmerzen, kein Erbrechen). Gelegentlich sollen die Stühle entfärbt gewesen sein, lehmartig; gleichzeitig wurde die Urinfarbe dunkelbraun und es trat leichtes Hautjucken auf. Seit ungefähr $^1/_2$ Jahr treten periodisch Schmerzen in der Lebermagengegend auf, die sich gelegentlich krampfartig steigern; Besserung dieser Schmerzen durch heiße Kompressen; während der Koliken leichte Schüttelfröste; nach solchen Schmerzattacken wurde die Gelbsucht regelmäßig intensiver, der Urin viel dunkler. Nie Erbrechen. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme.

Patientin ist zur Zeit im 5. Monat gravid; vor 2 Wochen plötzlich reichlich Blut abgegangen, seither beständig Abgang von etwas wässerigem Blut. Trotz Gravidität sollen Menses nie vollständig ausgeblieben sein, doch sehr schwach und kurzdauernd, aber zur richtigen Zeit einsetzend. Seit 8 Tagen fühlt sich die Patientin viel schlechter, starke Müdigkeit trat auf, Atemnot und Herzklopfen, geschwollene Hände und Füße. Der konsultierte Arzt diagnostizierte einen Herzfehler und wies die Patientin ins Spital.

Die Patientin will früher stets gesund gewesen sein; sie hat zweimal geboren, vor 2 und 3 Jahren; Schwangerschaft und Geburten verliefen normal; das erste Kind soll etwas klein geblieben sein und einen aufgetriebenen Bauch haben, das zweite ist gesund. Die Patientin will nie an ernsteren fieberhaften Krankheiten gelitten haben, speziell nicht an Gelenkrheumatismus. Der Mann ist gesund. In der Familie der Patientin keine Fälle von Gelbsucht bekannt.

Status vom 17. 5. 1920: mittelgroße Frau in mäßigem Ernährungszustand. Stark ikterisch. Sensorium klar.

Klagen: Schmerzen in der Lebermagengegend, Dyspnoe, Herzklopfen, Hinfälligkeit.

Temperatur = 37,8. Puls beschleunigt, regelmäßig. Blutdruck 150 mm Hg. Atmung beschleunigt, Dyspnoe.

Keine Hautblutungen: leichte Ödeme der Unterschenkel.

Kopf: Skleren gelb, Conjunctiven blaß. Zunge feucht, leicht weißlich belegt. Tonsillen und Pharynx o. B.

Hals: Positiver Venenpuls: über der Carotis ein Schwirren fühlbar. Schilddrüse leicht diffus vergrößert.

Thorax. Herz: sichtbare Pulsation links vom Sternum, am stärksten im 3. Intercostalraum. Erschütterung der linken Mamma. Spitzenstoß im 5. Intercostalraum, außerhalb der Medioclavicularlinie. Starke Vergrößerung nach links, rechts und oben. Über der Spitze leichtes systolisches Geräusch, nach oben zunehmend. 2. Pulmonalton verstärkt. Tags vorher deutliches diastolisches Geräusch über Mitte Sternum.

Lungen: Grenzen normal; rechts und links scharfes Vesicularatmen, links hinten unten etwas abgeschwächt mit einigen feuchten Rasseln.

Bauch: weich, nicht aufgetrieben; oberflächliches Magenplätschern.

Leber: palpatorisch und perkutorisch vergrößert, Rand nicht gut fühlbar, ganze Leber auf Druck schmerzhaft.

Milz: palpatorisch und perkutorisch vergrößert.

Uterus reicht bis 3 Querfinger unter den Nabel. Kindliche Herztöne nicht hörbar.

Urin: sauer, nicht dunkel. Alb. Spur, Sacch. —, Diazo —, Chloride kompakt, Urobilin und Urobilinogen stark +, Gmelin = leichte Andeutung eines grünen Ringes. Im katheterisierten Urin mikroskopisch vereinzelte Leukocyten, sonst o. B.

Stuhl: dunkel, nicht alkalisch, ziemlich übelriechend, Bilirubin stark +.

Augenhintergrund: beidseits blaß, sonst keine Veränderungen.

Wassermannsche Reaktion negativ.

Blutbefund: Serum stark gelb, über dem Koagulum leicht hämolytisch. Reaktion nach Hijmans v. d. Bergh: direkt negativ, auch nach $^1/_4$ Stunde,
indirekt stark +.

Prüfung der osmotischen Resistenz:

Beginn der Hämolyse bei 0,6 % Kochsalzlösung.
Totale „ „ 0,44 % „

Gerinnung:

Uhrschalenmethode (8 Tropfen) nach 9 Minuten ganz geronnen,
Kontrolle nach 10 „ „ „

	19. 5. 1920	7. 6. 1920
Hämoglobin nach Sahli	$^{22}/_{70}$	$^{30}/_{70}$
Erythrocyten	1,22 Mill.	1,75 Mill.
Index	1,3	1,26
Leukocyten	8400	6500
Blutplättchen	200000	—

Geldrollenbildung ziemlich schlecht. Fibrinbildung nach 10 Minuten deutlich. Poikilocytose deutlich, Anisocytose deutlich, sehr viele kleine Erythrocyten. Diameter der Erythrocyten im Durchschnitt 5 μ.

Im gefärbten Präparat (Jenner-Giemsa) deutliche Anisocytose, sehr viele Mikrocyten; Poikilocytose mäßig. Deutliche Polychromasie, keine basophil punktierte Erythrocyten. Normoblasten 12 auf 300 gezählte Leukocyten.

Neutroph. polynucl.	= 68,4 %	= 5746
Lymphocyten	= 24,6 %	= 2066
Große einkernige (ungekörnte)	= 1 %	= 84
Übergangsformen	= 2,3 %	= 193
Eosinophile	= 2,3 %	= 227
Mastzellen	= 0	= 0
Myelocyten	= 1 %	= 84

22. 5. 1920: am Leberrand, der sich nicht hart anfühlt, eine Resistenz zu fühlen, welche der Gallenblase entsprechen könnte. Palpation der Leber schmerzhaft.

24. 5. 1920: Cholelithiasisanfall mit starken Schmerzen, Spannung der rechten Bauchseite, Vermehrung des Ikterus. Urin dunkelbraun, Gmelin +. Stuhl heller, gelblich. Diazoreaktion aus Serum fällt direkt positiv aus nach Gallensteinanfällen.

27. 5.: Prüfung des Serums auf hämolytische Eigenschaften.

1. 5 ccm Patientenserum	+ 2	Tropfen	Pat.-Blutkörperchen	=	keine Hämolyse
2. 5 ccm „	+ 2	„	Norm.- „	=	„ „
3. 5 ccm Meerschweinchenserum	+ 2	„	Pat.- „	=	„ „
4. 5 ccm „	+ 2	„	Norm.- „	=	„ „

Prüfung auf Agglutination.

10 Tropfen Serum und 1 Tropfen in 0,9 % NaCl-Lösung gewaschene Blutkörperchen werden in einer Uhrschale gemischt, die Gläschen sofort für 15 Minuten in den Brutschrank gebracht.

1. 10 gtts. Patientenserum + 1 gtt. Patientenblutkörperchen	=	festes Häutchen, dessen Ränder flottieren [1])
2. 10 gtts. Patientenserum + 1 gtt. Normalblutkörperchen (N_2)	=	Blutkörperchen zu Boden gesunken, lassen sich immer wieder aufrütteln
3. 10 gtts. 0,9 NaCl-Lösung + 1 gtt. Patientenblutkörperchen	=	desgl.

Vitalfärbung der Erythrocyten (mit Pyroninmethylengrün und wässeriger Methylenblaulösung): basophile Granulierung sehr reichlich.

Serumuntersuchung: Urobilin —, Urobilinogen —.

Desmoidprobe: nach 5 Stunden im Urin schwach blau, nach 7 Stunden stark blau; Kontrolle: nach 5 Stunden intensiv blau.

1. 6. 1920: Ikterus hat stark abgenommen; im Urin kein Urobilin und kein Urobilinogen nachweisbar. Hijmans v. d. Berghsche Reaktion nur indirekt +.

Hämoglobin = $^{24}/_{70}$, Erythrocyten = 1,2 Mill.

Milz eher kleiner, Leber nicht kleiner geworden.

12. 6. 1920: Neue Versuche zum Nachweis von Auto- und Isolysinen.

	nach 10 Stunden Brutschrank
1. 1 ccm 2% Pat.-Blutkörperchenaufschwemmung + 5 ccm 0,9% NaCl-Lösung	leichte Bodenhämolyse
2. 1 ccm Patientenserum [2]) + 1 ccm 2% Pat.-Blutkörperchenaufschwemmung	leichte Bodenhämolyse
3. 1 ccm Patientenserum [2]) + 1 ccm 2% Normalblutkörperchenaufschwemmung (N_2)	sofort vollständige Hämolyse
4. 1 ccm Normalserum (N_1) [2]) + 1 ccm 2% Pat.-Blutkörperchenaufschwemmung	leichte Bodenhämolyse
5. 1 ccm Normalserum (N_1) [2]) + 1 ccm 2% Normalblutkörperchenaufschwemmung (N_2)	überhaupt keine Hämolyse

Resultat: Das Patientenserum enthält ein Isolysin für Normalblutköperchen, kein Autolysin (Versuch 1 und 2 geben gleichen Grad der Hämolyse).

16. 6. 1920: Abort erfolgte. Ikterus wieder viel intensiver. Leber nicht schmerzhaft. Hämoglobin = $^{45}/_{70}$, Erythrocyten = 2,1 Mill. Im Ausstrichpräparat nur 1 Normoblast gefunden, Anisocytose weniger stark. Serum strohgelb, Hijmans v. d. Berghsche Reaktion nur indirekt +.

Im Urin Urobilin und Urobilinogen stark +, Gmelin —. Stuhl dunkel.

22. 6. 1920: gestern wieder Anfall von Leberschmerzen, Lebergegend druckempfindlich. Ikterus stärker.

Urin: Gmelin —, Trousseau +, Stuhl wenig heller als sonst. Hämoglobin = $^{40}/_{70}$. Hijmans v. d. Berghsche Reaktion = direkt negativ.

26. 6. 1920: Ikterus geht zurück; Milz immer noch groß. 1. 7. Hämoglobin $^{55}/_{70}$.

19. 7. 1920: Hämoglobin auf $^{55}/_{70}$ geblieben trotz 10tägiger Eisentherapie (Blaudsche Pillen).

21. 7. 1920: Austritt. Herz nicht mehr vergrößert, leichtes systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen. Leber immer noch groß, Milz kleiner, aber noch gut fühlbar. Ikterus nur mehr leicht; kein Hautjucken, keine Schmerzanfälle. Temperatur normal. Im Urin Spuren Eiweiß, Urobilin und Urobilinogen schwach +.

Ich hatte Gelegenheit, die Patientin am 25. 10. 1921 ebenfalls zu untersuchen:

Sie gibt an, daß sie seit $^{5}/_{4}$ Jahren, d. h. seit Spitalaustritt, keine Gallenkoliken mehr gehabt habe; nur während der Menstruation verspürt sie Milz- und Leberschmerzen. Der

[1]) Die Bildung eines Häutchens nach Aufenthalt im Brutschrank darf nicht als Agglutinationserscheinung aufgefaßt werden (siehe Technik des Agglutinationsnachweises); es handelt sich hier wahrscheinlich um eine Nachgerinnung.

[2]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Ikterus ist nie mehr verschwunden, er nimmt zu bei Ermüdung, während der Menses, nach Aufregungen, und wenn die Patientin friert. Sie hat eine eigentliche Sucht nach Fleisch, Eiern, grünem Gemüse. Nie mehr Pruritus, nie Stuhlentfärbung. Gewichtszunahme 7 kg seit $^5/_4$ Jahren. Die Frau ist wieder leistungsfähig, nur ermüdet sie leicht.

Status vom 25. 10. 1921: Haut und Skleren deutlich gelb. Diffuse Struma mäßigen Grades; keine Venenstauung am Halse. Nonnensausen. Lunge normal. Herz wenig nach links dilatiert, keine Geräusche. Leber nicht vergrößert, aber in der Gallenblasengegend druckempfindlich, Milz den Rippenbogen wenig überragend, derb. Wanderniere beidseits.

Blutuntersuchung vom 25. 10. 1921.

Hämoglobin = $^{50}/_{70}$ nach Sahli }
Röte Blutkörperchen = 3,07 Mill. } Index = 1,2,
Leukocyten = 7800.

Vitalfärbung ergibt sehr reichlich basophil granulierte Erythrocyten. Diameter der Erythrocyten im Durchschnitt = 6,2 μ.

Prüfung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten:

Nach 2 Stunden: beginnende Hämolyse bei 0,7 % NaCl-Lösung.
totale „ „ 0,56% „ „

Serum goldgelb, enthält Bilirubin nach Haselhorst $^1/_{40000}$.
Hijmans v. d. Berghsche Reaktion: direkt —,
indirekt +++.

Urobilin im Serum deutlich +.
Urobilinogen im Serum —.
Die Agglutinationsversuche ergeben weder Iso- noch Autoagglutination.

Versuche zum Hämolysinnachweis, 25. 10. 1921.

	Nach 48 Std.	Nach 72 Std.	Nach 96 Std.
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	Bodenhämolyse ++	starke diffuse Hämolyse
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	Bodenhämolyse ++	starke diffuse Hämolyse
3. Normalserum aktiv (N_1)[1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	leichte Bodenhämolyse	starke diffuse Hämolyse
4. Normalserum aktiv (N_1)[1] + Patientenblutkörperchen	0	leichte Bodenhämolyse	starke diffuse Hämolyse
5. Normalserum inaktiv (N_1)[1] + Patientenblutkörperchen	0	leichte Bodenhämolyse	starke diffuse Hämolyse
6. Patientenserum[1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	0
7. Patientenserum[1] + Patientenblutkörperchen	0	0	0
8. Patientenserum[1] + Normalserum aktiv (N_1) + Patientenblutkörperchen	0	0	0

NB. Alle Versuchsröhrchen wurden gleich nach ihrer Beschickung für 1 Stunde in den Brutschrank gebracht, im Verlaufe des 3. Tages nochmals für 5 Stunden; in der Zwischenzeit Laboratoriumstemperatur.

Resultat: Toxische Hämolyse der Normal- und Patientenerythrocyten durch physiologische Kochsalzlösung nach langem Kontakt (Versuch 1 und 2); Versuch 3—5 zeigen die hämolysehemmende Wirkung des Normalserums, Versuch 6—8 die noch viel intensiver hemmende Wirkung des Patientenserums.

[1]) + 5 ccm 0,9 Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Nachtrag: Wegen rezidivierender starker Gallenkoliken wurde die Patientin am 3. 2. 1922 auf der chirurgischen Klinik in Bern (Prof. de Quervain) operiert. Der mir in freundlicher Weise zur Verfügung gestellten Krankengeschichte entnehme ich folgenden Operationsbefund: „Revision des Magens ergibt nichts Besonderes. Gallenblase: Serosa stellenweise verdickt und mit der Umgebung verwachsen; im Innern mehrere Konkremente durchzufühlen; Choledochus und Hepaticus frei. Cholecystektomie.“ Die Konkremente erwiesen sich als Bilirubinkalksteine. Die Untersuchung eines exzidierten kleinen Leberstückchens im pathologisch-anatomischen Institut (Prof. Wegelin) ergab folgendes: An der Peripherie der Acini sind die Leberzellen von feinen und mittelgroßen Fettvakuolen durchsetzt; im Zentrum sind die Fetttröpfchen spärlicher. Die peripher gelegenen Leberzellen enthalten reichlich Hämosiderinkörnchen, die Kupfferschen Sternzellen größere Hämosiderinkörner; in den Blutcapillaren finden sich Leuko- und Lymphocyten. Die Glissonschen Scheiden sind verbreitert, mit Lymphocyten infiltriert, enthalten ebenfalls Hämosiderin. Wucherung der Gallengänge ist nicht vorhanden.

Diagnose: leichte Lebercirrhose mit Hämosiderose.

Am 21. 2. 1922 wurde eine Röntgenbestrahlung des vorderen Milzpoles gemacht (1 Feld); am 23. 2. konnte eine starke Intensitätsvermehrung des Ikterus nachgewiesen werden, die schon am 25. 2. wieder abgeklungen war.

9. Lina S., geb. 1916, Kind von Frau Bertha S. (Nr. 8). Auf der medizinischen Klinik vom 29. 6. bis 21. 7. 1920. Das Kind war von Geburt an schwächlich und entwickelte sich langsamer als andere Kinder. Konnte mit 14 Monaten gehen. Mit 2 Jahren wurde von einem Arzte eine große Leber festgestellt. 1918 Pneumonie; in der Folgezeit wurde das Kind rasch müde und litt bei kleinen Anstrengungen an Atemnot; Frühjahr 1920 Masern. Seit einigen Wochen Durchfälle, Wasserbrennen und starkes Ekzem am Kopfe.

Status 30. 6. 1920: für sein Alter kleines und schwächliches Kind. Impetiginöses Ekzem des Kopfes, vereinzelte Efflorescenzen am ganzen Körper. Kein Ikterus. Nackendrüsen beidseits.

Lunge normal; Herz wenig nach links vergrößert, Töne rein. Bauchumfang in Nabelhöhe 54 cm. Leber stark vergrößert, reicht in der Mamillarlinie 3 cm unter den Rippenbogen; Leberrand palpabel. Milz deutlich vergrößert, überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Der Milzrand ist scharf, nicht besonders derb.

Urin: Alb. —, Sacch. —, Chloride kompakt, Indican nicht vermehrt, Urobilin —, Urobilinogen +, Diazo —.

Blutstatus vom 9. 7. 1920:

Hämoglobin	= $^{75}/_{70}$ nach Sahli
Erythrocyten	= 3,7 Mill.
Leukocyten	= 16000 (impetiginöses Ekzem!)
Neutr. polynucl.	= 30,5%
Lymphocyten	= 63,5%
Eosinophile	= 1%
Mastzellen	= 1%
Große Mononucl. und Übergangsformen	= 4%.

Im frischen Präparat: Geldrollenbildung gut, Fibrinbildung. Beginn nach 15 Minuten. Keine Poikilocytose, geringgradige Anisocytose.

Vitalfärbung: keine basophil granulierten Erythrocyten.

Prüfung der osmotischen Resistenz:

Nach 2 Stunden: beginnende Hämolyse bei 0,54% NaCl-Lösung.
totale „ „ 0,38% „ „

Am 25. 10. 1921 hatte ich Gelegenheit, das Kind ebenfalls zu untersuchen.

Das Kind ist bis jetzt noch nie ikterisch gewesen; es ist auch jetzt nicht gelb. Gutes Aussehen. Leichte diffuse Struma.

Herz und Lunge normal. Die Leber ist deutlich vergrößert, die Milz überragt um weniges den Rippenbogen. Milz- und Leberrand fühlen sich weich an und sind nicht druckempfindlich.

Urin: Alb. —, Sacch. —, Diazo —, Indican nicht vermehrt, Bilirubin —. Urobilin +, Urobilinogen —.

Hämoglobin	= $^{62}/_{70}$ nach Sahli	Index = 1,0
Erythrocyten	= 4,3 Mill.	
Leukocyten	= 10000 (Otitis media!)	
Neutroph. polynucl.	= 41%	
Lymphocyten	= 43,5%	
Mastzellen	= 1%	
Eosinophile	= 6,5%	
Monocyten	= 8%.	

Ausgesprochene Mikrocytose (durchschnittliche Diameter = 6,3 μ).

Vitalfärbung: zahlreiche basophil granulierte Erythrocyten.

Resistenzprüfung:

Nach 2 Stunden: beginnende Hämolyse bei 0,6 % NaCl-Lösung,
totale „ „ 0,46% „ „

10. Frau Marie Aeschl., geb. 1875. 10. 6. 1921: war bis zu ihrer Verheiratung stets gesund; seither sehr nervös (Vaginismus!); 1909 Geburt des einzigen Kindes; seit 1912 wird Patientin zeitweilig etwas gelb; da zu gleicher Zeit manchmal auch Leberschmerzen sich einstellen, so wurde Cholelithiasis diagnostiziert trotz fehlender Anhaltspunkte für mechanischen Ikterus. Die Gelbsucht werde durch vorausgegangenen Ärger und durch körperliche Anstrengungen verstärkt; einen Unterschied in der Intensität des Ikterus je nach den Jahreszeiten hat die Patientin nicht bemerkt. Auch zu Zeiten von vermehrtem Ikterus hat sie nie an Pruritus gelitten; ist der Ikterus stark, so besteht Abneigung gegen Mehlspeisen und eine eigentliche Sucht nach grünem Gemüse.

Die Patientin konsultiert mich heute wegen sehr quälender Schmerzen in beiden Armen (rechts früher aufgetreten und intensiver als links), die besonders nachts sich einstellen; im Winter jeweilen Frostbeulen an Fingern und Handrücken der rechten Hand; die rechte Hand sei stets röter als die linke und fühle sich auch kühler an; auch empfindet die Patientin in dieser Hand ein Gefühl der Steifheit. Seit Beginn dieser vasomotorischen Störungen habe sich auch ein trophisches Nagelleiden eingestellt, indem die Nägel von vorne nach hinten sich immer mehr vom Nagelbette lösen und deshalb stets weiter zurückgeschnitten werden müssen. Die Patientin klagt zudem über starken Tremor, Schweiße, Herzklopfen, Störungen der Menstruation, spontanen Zahnausfall, Abmagerung, Haarausfall; dagegen sei die Verdauung normal; Protrusio bulbi wurde von der Patientin selbst seit längerer Zeit bemerkt; die Erscheinung soll zu Zeiten vermehrter Müdigkeit an Intensität zunehmen.

Objektiver Befund: Magere, sehr nervöse Frau von ausgesprochen asthenischem Habitus. Leichter Ikterus der Skleren. Starke Protrusio bulb., links deutlich stärker als rechts; auch scheint die linke Lidspalte weiter als die rechte zu sein. Die linke Pupille ist weiter als die rechte und reagiert auch prompter auf Lichteinfall. Graefesches Symptom stark +, Möbiussymptom +, Stellwagsches Phänomen negativ. Starkes Nonnensausen; kleine knotige Struma, ohne Gefäßgeräusche, aber auffällig druckempfindlich.

Lungen normal. Herz deutlich nach links, wenig nach rechts dilatiert; rauhes systolisches Geräusch über allen Klappen zu hören, an der Aorta auch ein diastolisches Geräusch. Puls 80 bis 100, Blutdruck 166 mm Hg. Leber nicht vergrößert, Milz nur perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Starker feinschlägiger Tremor der Hände, früher soll auch Tremor der Beine bestanden haben. Rechte Hand stark gerötet, kühler als die linke anzufühlen; Hypästhesie und Hypalgesie der rechten Hand und des rechten Vorderarmes.

Blut- und Urinbefund siehe unten.

2. 8. 1921: nach mehrwöchentlicher Liegekur verbunden mit Brom- und Natr.-phosphor.-Medikation ganz wesentliche Besserung der Armschmerzen, auch vasomotorische Störungen viel gebessert, Sensibilitätsstörung am rechten Vorderarm und Hand nur noch angedeutet. Protrusio bulborum viel geringer, Anisokorie weniger ausgesprochen. Wassermannsche Reaktion negativ.

Blutuntersuchung vom 5. 7. 1921.

Hämoglobin = $^{75}/_{70}$ nach Sahli } Index = 1
Rote Blutkörperchen = 5,200000
Leukocyten = 4600, davon:
Neutr. polynucl. = 46%
Lymphocyten = 44,4%
Eosinophile = 3,2%
Mastzellen = 0,9%
Große Mononucl. und
Übergangsformen = 5,5%.

Keine pathologischen Zellen; keine kernhaltigen Erythrocyten; Mikrocytose angedeutet (durchschnittlicher Diameter = 7,1 μ).

Vitalfärbung zeigt reichlich basophil granulierte Erythrocyten.

Gallenfarbstoffuntersuchung im Blutserum vom 5. 7. 1921:

Nach Hijmans v. d. Bergh direkt = negativ,
indirekt = stark positiv.

Quantitative Bestimmung nach Haselhorst = $^1/_{35000}$.

Untersuchung vom 22. 10. 1921:

Urin: Alb. —, Zucker —, Diazo —, Indican nicht vermehrt; Bilirubin negativ, Urobilin +, Urobilinogen —.

Hämoglobin = $^{75}/_{70}$ nach Sahli.

Gerinnung: 10 Tropfen Blut durch Venenpunktion der gestauten Cubitalvene direkt in ein Uhrglas aufgefangen; Beginn der Gerinnung nach 40 Minuten!

Resistenzprüfung der Erythrocyten:

Nach 2 Stunden: beginnende Hämolyse bei 0,56% NaCl-Lösung.
totale „ „ 0,40% „ „

Serumuntersuchung auf Gallenfarbstoffe, Urobilin und Urobilinogen.

Serumfarbe stark goldgelb.

Hijmans v. d. Bergh direkt = negativ,
indirekt = stark positiv.

Quantitative Bestimmung nach Haselhorst = $^1/_{85000}$.

Urobilin im Serum = + (deutliche Fluorescenz).

Urobilinogen im Serum = negativ.

Die Agglutinationsversuche ergeben keine Autoagglutination, dagegen Isoagglutinine für Normalerythrocyten im Normalserum und Patientenserum.

Versuche zum Hämolysinnachweis, 22. 10. 1921.

	Nach 20 Std.	Nach 48 Std.	Nach 6 Tagen
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	++
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	0	++
3. Normalserum aktiv (N_1) [1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0 (Agglut. +)	0 (Agglut. +)	0 (Agglut. +)
4. Normalserum aktiv (N_1) [1] + Patientenblutkörperchen	minimale Spur Hämolyse	minimale Spur	Hämolyse ++
5. Normalserum inaktiv (N_1) [1] + Patientenblutkörperchen	0	0	0
6. Patientenserum [1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0 (Agglut. +)	0 (Agglut. +)	0 (Agglut. +)
7. Patientenserum [1] + Patientenblutkörperchen	minimale Spur Bodenhämolyse	minimale Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse
8. Patientenserum [1] + Normalserum (N_1) + Patientenblutkörperchen	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse	Spur Bodenhämolyse

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Nach 8 Tagen fehlte jegliche Spur von Hämolyse nur im Röhrchen 5 (Normalserum inaktiviert + Patientenblutkörperchen). Während der ganzen Beobachtungszeit blieben die Versuchsröhrchen in Laboratoriumstemperatur; nur am 2. Tag kamen sie für 2 Stunden in den Brutschrank und am 5. Tag für 5 Stunden.

Resultat: Versuch 1 und 2 zeigen toxische Hämolyse der Normal- und Patientenerythrocyten durch physiologische Kochsalzlösung nach mehrtägigem Kontakt. Eine hämolysehemmende Wirkung lassen Normal- und Patientenserum nur den Normalerythrocyten gegenüber erkennen (Versuch 3 und 6), dagegen weisen Normal- und Patientenserum den Patientenerythrocyten gegenüber eine lytische Wirkung auf (Versuch 4, 7, 8); inaktiviertes Normalserum verliert diese hämolytische Eigenschaft vollkommen (Versuch 5). Die lytische Wirkung Patientenerythrocyten gegenüber ist stärker beim Normalserum als beim Patientenserum. Versuch 3 und 6 zeigen, daß vorausgehende Agglutination den Eintritt der Hämolyse nicht begünstigt oder fördert.

11. Herr Robert Z., 35jährig, Beamter.

15. 10. 1921: früher stets gesund; erkrankte 1915 allmählich mit Müdigkeit, schlechtem Aussehen, Druck im Hypochondrium. Herr Dr. von Salis, der den Patienten damals behandelte, stellte mir seine Notizen zur Verfügung:

4. 8. 1915: klagt über Müdigkeit und Schwächegefühl „trotz allem Essen". Veränderte Physiognomie, krankhaftes Aussehen, fahle Gesichtsfarbe. Hämoglobin = $^{65}/_{80}$. Lungen und Herz normal; Milztumor, die Milz überragt den Rippenbogen um 2—3 Querfingerbreiten; Leberrand nicht palpabel. Vitiligo an beiden Oberschenkeln; Ekzem der Inguinalgegend. Urin: Urobilin und Urobilinogen +, sonst normal.

16. 8. 1915: leichte ikterische Hautfarbe; große Muskelschwäche. Hämoglobin = $^{60}/_{80}$ nach Sahli; Milztumor hat noch etwas zugenommen; auch der Leberrand ist jetzt palpabel. Arsenkur, subcutan.

13. 9. 1915: gute Wirkung der Arsenkur; Milz nicht mehr palpabel, aber Dämpfung noch vergrößert; Übelkeit und Appetitmangel.

13. 12. 1915. Blutbefund: Hämoglobin = $^{72}/_{80}$ nach Sahli. Erythrocyten = 4200000, Leukocyten = 5000, davon 64% Neutroph. polynucl., 6% Eosinophile. Leber und Milz palpabel.

19. 10. 1917: Dyspeptische Beschwerden; Milz und Leber nicht palpabel, aber Dämpfung vergrößert.

31. 5. 1918: nervös, reizbar, dyspeptische Beschwerden. Nicht deutlich ikterisch; Milz palpabel, Leberrand nicht zu fühlen.

Eigene Untersuchung 28. 10. 1921: Patient gibt an, auch seither periodisch an Blutarmut gelitten zu haben. In der Familie seien Fälle von Blutarmut nicht vorgekommen.

Status praesens: Guter Ernährungszustand, gutes Aussehen, Skleren nicht ikterisch. Herz und Lungen normal. Milz palpabel, überreicht bei tiefer Inspiration eben den Rippenbogen; auch Leber etwas vergrößert. Vitiligo.

Urin: hellgelb; kein Eiweiß und kein Zucker, Indican nicht vermehrt, Diazo negativ, Bilirubin negativ, Urobilin +, Urobilinogen —.

Blutuntersuchung vom 28. 10. 1921.

Hämoglobin	= $^{73}/_{80}$ nach Sahli	Index = 0,9
Erythrocyten	= 4,920000	
Leukocyten	= 6800, davon	
Neutroph. polynucl.	= 61%	
Lymphocyten	= 24,5%	
Eosinophile	= 7%	
Mastzellen	= 1%	
Monocyten	= 6,5%.	

Reichlich Thrombocyten. Mäßige Poikilocytose und Anisocytose, leichte Polychromasie. Vitalfärbbare Granula zahlreich.

Leichte Mikrocytose; durchschnittlicher Diameter der Erythrocyten = 6,9 μ.

Resistenzprüfung der Erythrocyten.

Beginnende Hämolyse bei 0,62% NaCl-Lösung (nach 2 Stunden).
Totale „ „ 0,44% „ „ „ „ „

Hämolysinnachweis.

	Nach 24 Std.	Nach 72 Std.	Nach 120 Std.
1. NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	+
2. NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	Bodenhämolyse +	++
3. Normalserum aktiv (N_1)[1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	Bodenhämolyse Spur
4. Normalserum aktiv (N_1)[1] + Patientenblutkörperchen	0	Bodenhämolyse +	Bodenhämolyse +
5. Normalserum inaktiv (N_1)[1] + Patientenblutkörperchen	0	0	Bodenhämolyse Spur
6. Patientenserum[1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	0	0
7. Patientenserum[1] + Patientenblutkörperchen	0	0	Hämolyse diffus
8. Patientenserum[1] + Normalserum (N_1) + Patientenblutkörperchen	0	0	Hämolyse diffus

Resultat: Toxische Hämolyse der roten Blutkörperchen durch physiologische Kochsalzlösung bei längerem Kontakt, der die Patientenerythrocyten rascher unterliegen als die Normalerythrocyten (Versuch 1 und 2). Hämolysehemmende Wirkung des Normalserums gegenüber Normalerythrocyten (Versuch 3); hämolysehemmende Wirkung des Patientenserums auf Normalerythrocyten noch viel ausgeprägter (Versuch 6); gegenüber Patientenerythrocyten zeigt sich diese hemmende Wirkung des Patientenserums nur anfänglich (Versuch 7). Eine leichte lytische Wirkung zeigt nur das aktive Normalserum gegenüber den Patientenerythrocyten (Versuch 4); im Kontakt mit inaktiviertem Normalserum werden die Patientenerythrocyten erst viel später und in wesentlich geringerem Maße gelöst (wahrscheinlich toxische Hämolyse durch die physiologische Kochsalzlösung). Im Versuch 8 wird die lytische Wirkung des Normalserums durch die lysehemmende Wirkung des Patientenserums anfänglich paralysiert.

Die Agglutinationsversuche ergeben keine Autoagglutination.

Serumuntersuchung.

Serumfarbe etwas gelber als normal, aber nicht so gelb wie sonst bei hämolytischem Ikterus.

Reaktion nach Hijmans v. d. Bergh direkt = negativ,
indirekt = + (obere Grenze des physiol. Wert.

Quantitative Bestimmung nach Haselhorst = $^{1}/_{200000}$.

Urobilin im Serum = ++, Urobilinogen im Serum = —.

Wassermannsche Reaktion negativ.

12. Frl. Margrit R., 24jährig, Dienstmädchen.

17. 4. 1922: tritt wegen Rachendiphtherie auf medizinischer Klinik ein; hat als Kind Pertussis, Masern, Scharlach durchgemacht, mit 20 Jahren Pneumonie. Starke psychopathische Belastung: Vater war ein Trinker, Mutter war geisteskrank und hat Suizid begangen; die Patientin selbst gibt an, äußerst jähzornig zu sein, und glaubt imstande zu sein, im Zorne jemand zu erschlagen. Seit ihrer Kinderzeit wird sie ab und zu einmal ikterisch; Stuhlentfärbung wurde dabei nie bemerkt; sie wird auch durch die meist nur wenige Tage dauernde Gelbsucht in keiner Weise in ihrer Leistungsfähigkeit gestört. Das Auftreten von Ikterus folgt fast regelmäßig auf starke psychische Erregungen; schon als Kind wurde sie nach Zornesausbrüchen gelb, genau gleich wie ihre Mutter, die ebenfalls jähzornig war und nach starken Aufregungen gelb geworden sei. Nur mit 12 Jahren sei sie einmal längere

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Zeit gelb gewesen, ohne daß eine Aufregung dem Erscheinen des Ikterus vorausgegangen sei; sie mußte damals 8 Tage das Bett hüten, habe Galle erbrochen und an Kopfschmerzen gelitten; der Ikterus sei viel langsamer abgeblaßt als die anderen Male. Während oder nach den verschiedenen Infektionskrankheiten, die sie durchgemacht hat, sei sie nie gelb geworden; auch nicht während der Schwangerschaft im letzten Jahre (1921) mit Ausnahme eines 3 Tage dauernden Ikterusschubes, der aber auch wieder an eine Aufregung sich anschloß. Leberkoliken will sie nie gehabt haben, nur hin und wieder verspüre sie ein Stechen in der Lebergegend. Das letztes Jahr geborene Kind hatte intensiven Icterus neonatorum.

Status praesens. Großes, kräftig gebautes und gut ernährtes Mädchen mit ungewöhnlich intensiver Hautpigmentierung. Leichte Protusio bulborum, Graefesches Zeichen positiv; starke ikterische Verfärbung der Skleren. Ausgesprochene Rachendiphtherie, ohne Drüsenschwellungen; große diffuse Struma, ohne Gefäßgeräusche.

Lunge: normale Verhältnisse mit Ausnahme der linken Spitze, die leicht gedämpft ist und Katarrh an umschriebener Seite aufweist. Herz normal. Leber überragt den Rippenbogen um einen Querfinger in der Mamillarlinie; Milz überragt den Rippenbogen um ein weniges. Feinschlägiger Tremor der Hände (nach Jodgebrauch); Tachykardie in der Rekonvaleszenz.

Im Urin wenig Eiweiß (febrile Albuminurie), kein Zucker, Diazo negativ, Indican stark vermehrt, Chloride kompakt. Urobilin und Urobilinogen +.

Wassermannsche Reaktion negativ.

Resistenzprüfung der Erythrocyten.

Beginnende Hämolyse bei 0,6% NaCl-Lösung nach 2 Stunden abgelesen. Vitalfärbung: mäßig viele basophil granulierte Erythrocyten. Therapie: 3000 A.E.

27. 4.: Ikterus verschwunden, Milz noch palpabel.

Untersuchung auf Gallenfarbstoff im Serum:

Reaktion nach Hijmans v. d. Bergh direkt = negativ,
indirekt = positiv.

Quantitative Bestimmung nach Haselhorst = $^1/_{100000}$.

Wassermannsche Reaktion negativ.

Die Agglutinationsversuche ergeben keine Autoagglutination. Das Normalserum enthält ein Agglutinin für die Patientenblutkörperchen, das durch die Inaktivierung des Serums nicht beeinträchtigt wird.

Eigene Untersuchung 8. 7. 1922.

Im Urin kein Bilirubin, Urobilin +, Urobilinogen +.

Hämoglobin	= $^{70}/_{70}$ nach Sahli
Rote Blutkörperchen	= 5,170000
Hämoglobinindex	= 1
Leukocyten	= 7400, davon
Neutroph. polynucl.	= 58,25%
Lymphocyten	= 38%
Eosinophile	= 0,25%
Mastzellen	= 0%
Monocyten	= 3,5%.

Mikrocytose angedeutet (durchschnittlicher Diameter = 6,8 μ), leichte Poikilocytose und Anisocytose. Polychromasie nur angedeutet, mäßig zahlreiche Erythrocyten mit vitalfärbbaren Granula.

Resistenzversuche.

Beginnende Hämolyse bei 0,56% Kochsalzlösung nach 2 Stunden,
totale „ „ 0,38% „ „ „ „

Serumfarbe goldgelb. Hijmans v. d. Berghsche Reaktion direkt —.
indirekt +.

Bilirubinwert nach Haselhorst = $^1/_{80000}$.

Versuche zum Hämolysinnachweis.

	Nach 20 Std.	Nach 40 Std.	Nach 65 Std.
1. 0,9% NaCl-Lösung + Normalblutkörperchen (N_2)	0	Bodenhämolyse +	+
2. 0,9% NaCl-Lösung + Patientenblutkörperchen	0	Bodenhämolyse +	+
3. Normalserum (N_1) [1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	minimale Spur Bodenhämolyse	leichte Bodenhämolyse
4. Normalserum aktiv (N_1) [1] + Patientenblutkörperchen	sofort totale Hämolyse	—	—
5. Normalserum inaktiv (N_1) [1] + Patientenblutkörperchen	0 (Agglut. +)	0	0
6. Patientenserum [1] + Normalblutkörperchen (N_2)	0	minimale Spur Bodenhämolyse	leichte Bodenhämolyse
7. Patientenserum [1] + Patientenblutkörperchen	0	0	Bodenhämolyse angedeutet, am wenigsten von allen

Resultat: Toxische Hämolyse der Patienten- und Normalblutkörperchen durch physiologische Kochsalzlösung bei längerem Kontakt (Versuch 1 und 2); eine schwache hämolysehemmende Wirkung zeigt das Normalserum für Normalblutkörperchen (Versuch 4), ebenso das Patientenserum für Normalblutkörperchen (Versuch 6); viel ausgesprochener ist die hemmende Wirkung des Patientenserums für die eigenen Erythrocyten (Versuch 7). Die Patientenblutkörperchen werden beim Kontakt mit Normalblutserum sofort total gelöst (Versuch 4), während sie beim Kontakt mit dem nämlichen, aber inaktivierten Serum noch nach 65 Stunden keine Spur von Lyse zeigen (Versuch 5): der gleiche Versuch zeigt zudem, daß die Hämolyse durch vorausgehende Agglutination in keiner Weise gefördert wird.

IV. Vorkommen und Heredität des Leidens.

Zweifellos ist das Vorkommen des chronischen familiären Ikterus ein viel häufigeres, als bisher angenommen wurde; ich konnte in Bern in den letzten 18 Monaten 15 diagnostisch gesicherte Fälle untersuchen; Meulengracht fand in Dänemark in einem Zeitraum von 3—4 Jahren 50 Fälle, die meist hereditärer Natur waren und 12 verschiedenen Familien angehörten. Der Grund, warum die Häufigkeit der Affektion bis jetzt offenbar verkannt worden ist, mag darin liegen, daß leichte und diskrete Formen des Leidens als solche nicht erkannt wurden und daß bei der noch neuen und nicht in breite ärztliche Kreise gedrungenen Kenntnis dieser Krankheit viele Fälle unter falscher Flagge segelten (Morbus Banti, Lebercirrhosen, Cholelithiasis usw.). Wenn aber ein so urteilsfähiger Forscher wie Eppinger von der „großen Seltenheit einschlägiger Beobachtungen“ spricht und in langen Jahren nur drei Familien mit familiärem hämolytischem Ikterus ausfindig machen konnte, dann kann diese Diskrepanz gegenüber meinen Feststellungen und denjenigen anderer Autoren (Meulengracht, Gänßlen u. a.) nur durch die Annahme einer geographisch verschiedenen Häufigkeit des Leidens erklärt werden; wieweit dabei auch Verschiedenheiten in der Lebensweise mit eine Rolle spielen, entzieht sich heute noch unserer Kenntnis.

[1]) + 5 ccm 0,9% Kochsalzlösung, siehe Technik S. 834.

Die große Mehrzahl der seit 20 Jahren veröffentlichten Kasuistik betrifft die hereditäre Form der Krankheit, wie schon die Mitteilung Minkowskis, der das Vorkommen der Affektion in drei sich folgenden Generationen einer Familie beschrieb; von einzelnen Autoren ist über vier betroffene Generationen berichtet worden (Parkes - Weber und Dorner, Guizetti); Gänßlen hat an hämolytischem Ikterus erkrankte Glieder einer alten Adelsfamilie untersucht, in der die Krankheit sich seit vielen Generationen vererbt haben soll und welche Kunde hat von einem Ahnen, der als Offizier im Dienste Friedrichs des Großen wegen Gelbsucht und Milzstichen Suizid begangen hat.

In dem von mir untersuchten Material handelt es sich um vier isolierte und elf familiäre Fälle des Leidens; die letzteren entstammen fünf verschiedenen Familien; in dreien dieser Familien konnte ich Glieder aus zwei Generationen untersuchen; nur einmal erhielt ich zuverlässige Angaben über das Vorkommen der Krankheit auch in der den beiden untersuchten vorausgegangenen Generation. Genaue Kenntnisse des Vererbungsgesetzes, dem die Fortpflanzung der hämolytischen Konstitution untersteht, besitzen wir aber noch nicht. Zu einem tieferen Einblick in dieses biologische Gesetz ist die gewöhnliche Anamnese ungenügend; dazu werden breitangelegte Seitenforschungen und Ahnentafeln notwendig sein. Diese Nachforschung wird sich aber schwieriger gestalten, als sie es beispielsweise für die Hämophilie ist, weil die Krankheit häufig für den Träger praktisch so belanglos ist, daß sich die Erinnerung daran bei den Nachkommen schwer erhält. Gestützt auf die heutigen Erfahrungen, mit denen meine Beobachtungen einig gehen, läßt sich mit Sicherheit nur sagen, daß beide Geschlechter erkranken und die Krankheit auf ihre Kinder übertragen können (vgl. meine Krankengeschichten). Aus meinem für die Beurteilung der Vererbungsfrage viel zu kleinen Material weitere Schlüsse zu ziehen, halte ich für unzulässig. Meulengracht, der sich eingehend mit dem Problem beschäftigt hat, kommt zum Schlusse, daß die Krankheit als eine dominierende Eigenschaft in gleicher Weise vererbt wird wie verschiedene andere echtvererbliche Krankheiten und daß das Leiden durchschnittlich — mit den zufälligen auf kleiner Kinderzahl beruhenden Variationen — bei der Hälfte der Kinder sich wiederfinde; die andere Hälfte bleibe frei und keiner ihrer Nachkommen bekomme die Krankheit.

Die isolierten Fälle von chronischem hämolytischem Ikterus, deren Krankheitsbild sich in keiner Weise von der familiären Form unterscheidet, müssen als durch Mutation entstanden aufgefaßt werden (Naegeli, Meulengracht); bei der starken Vererbungstendenz der Mutation ist anzunehmen, daß diese „isolierten Fälle" die Krankheit weitervererben und daß sie damit zu Stammvätern von neuen Hämolytikerfamilien werden. Ein interessanter Fall der Meulengrachtschen Kasuistik beleuchtet diese Verhältnisse: die Großeltern sind gesund (von Meulengracht klinisch und hämatologisch untersucht); der Großvater, der Arzt ist, weiß von keinem Fall von chronischem Ikterus in seiner und seiner Frau Familie; beim Sohne entwickelt sich in der Kindheit ein hämolytischer Ikterus, der sich dann auch auf sein Kind vererbt. Sicher sind einzelne der als isoliert beschriebenen Fälle dies nur scheinbar; denn die Krankheit kann sich in der Ascendenz nur in unauffälliger Form gezeigt haben (diskreter hämolytischer Ikterus); zudem haben wir auch darüber noch keine genügenden Kenntnisse, ob aus der vererbten Anlage sich notwendigerweise

die Krankheit entwickeln muß und ob nicht vielleicht diese Entwicklung von reinen Zufällen des Lebens abhängig ist, z. B. von interkurrenten Krankheiten. Wir wissen auch noch nicht, ob überhaupt diese hämolytische Konstitution sich erkennen läßt und durch welche Stigmata (Resistenzverminderung und Mikrocytose bei Fehlen sonstiger Krankheitserscheinungen?). Nur die bis jetzt vernachlässigte Untersuchung auch von gesunden und scheinbar gesunden Gliedern aus Hämolytikerfamilien wird auf diese Fragen Antwort geben können.

V. Beginn und Verlauf des Leidens.

Bei der familiären Form der Krankheit setzen die ersten Krankheitserscheinungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den früheren oder späteren Kinderjahren ein; doch können die Angaben der Anamnese über den Krankheitsbeginn in vielen Fällen nur bedingten Wert beanspruchen, da der Beginn des Leidens nicht immer einfach mit dem Zeitpunkt identifiziert werden darf, in dem die Affektion für den Patienten oder dessen Umgebung erkennbar wird. Über die ersten Lebensjahre der Kinder, die später an hämolytischem Ikterus erkranken, existieren nur spärliche Angaben; ebenso über besonders frühzeitige Erkrankungen. Daß aus Hämolytikerfamilien stammende Kinder mit Ikterus und Milztumor zur Welt kamen, erwähnt Guizetti; auch in zwei Beobachtungen Eppingers bestand der Ikterus von Geburt an; Kahn berichtet über Kinder, die bei der Geburt nur einen Milztumor aufwiesen, während die übrigen Krankheitserscheinungen sich erst in einem späteren Zeitpunkte entwickelten. Bemerkenswert ist eine Mitteilung von Benjamin und Sluka, welche die Krankheit in einer Familie durch drei Generationen verfolgen konnten (Großvater 81 jährig, Vater 36 jährig, Kind 8 jährig): beim Großvater trat der Ikterus mit 25 Jahren auf, beim Vater und beim Kind schon bei der Geburt; der Milztumor fehlte beim Großvater dauernd, beim Vater wurde er im 6. Lebensjahre festgestellt, beim Kinde schon 4 Wochen post partum. Als Analogon können dieser Beobachtung meine Fälle Nr. 8 und 9 an die Seite gestellt werden, die eine Mutter und ihr Kind betreffen: hier wurde die Erkrankung bei dem Kinde zu einer Zeit festgestellt (mit 2 Jahren), wo das Leiden bei der Mutter, die es vererbt hatte, noch gar nicht manifest geworden war; die Mutter erkrankte erst einige Zeit später (mit 22 Jahren) an einem starken hämolytischen Ikterus. Diese Beobachtungen zeigen, daß auch beim familiären hämolytischen Ikterus ähnlich wie beim Diabetes das vererbte Leiden in der Descendenz in einem immer etwas früheren Lebensalter in Erscheinung treten kann. Doch bildet dieses Verhalten nicht die Regel. Die Erkrankung der Mutter (Nr. 8) im Alter von 22 Jahren stellt einen späten Termin der Krankheitsentwicklung dar. Bei 7 von meinen 11 Beobachtungen von familiärem hämolytischem Ikterus wurde das Leiden in der Kinderzeit manifest, bei 2 im dritten Jahrzehnt. Bei zwei kleinen Kindern aus der Hämolytikerfamilie H. (Nr. 4a, 4b), die als gesund galten, ließ sich die Erkrankung nur durch Blut- und Urinuntersuchung feststellen. Von den vier isolierten Fällen meiner Kasuistik erkrankte einer in der Pubertät, zwei im 3. Jahrzehnt, einer erst mit 37 Jahren. Es ist auffällig, daß die Entwicklung des hämolytischen Ikterus (abgesehen von dessen erworbener und symptomatischer Form) eigentlich nie bei alten Leuten beobachtet wird. Als ein Beispiel von schwerer hämolytischer Erkrankung schon im frühesten Lebensalter

rekapituliere ich hier kurz den Fall Nr. 4c meiner Kasuistik: das Kind, dessen Vater mit 11 Jahren erkrankt war, wurde erstmals schon 19 Tage nach der Geburt, angeblich durch Abkühlung, ikterisch mit Urobilinurie, aber ohne Milztumor; mit 2 Jahren trat wieder Ikterus auf im Anschluß an eine leichte grippale Erkrankung; mit 30 Monaten setzte ohne erkennbare äußere Ursache eine schwere hämolytische Krise unter Fieber und Erbrechen ein, wobei das Hämoglobin auf $^{10}/_{70}$ sank! Im Anschluß an diese Verschlimmerung entwickelte sich nun erst ein nachweisbarer Milztumor, der mit mäßiger Anämie und leichtem Ikterus von nun an persistierte.

Verschieden wie der Zeitpunkt ihres Manifestwerdens sind auch die ersten Erscheinungen der Krankheit. Oft entwickelt sich nur ganz allmählich Gelbsucht und unbedeutende Anämie; nur die Neugier, was die veränderte Hautfarbe zu bedeuten habe, und kosmetische Sorgen treiben diese Patienten, wenn sie übrigens als solche bezeichnet werden dürfen, zum Arzte. In andern Fällen dagegen setzt die Krankheit ähnlich dem Beginn der akuten Leukämie ganz unvermittelt und stürmisch ein, unter dem Bilde einer schweren allgemeinen Infektion: hohe Fieber, Delirien, hochgradige Anämie mit Herzdilatation und Herzgeräuschen, Milz- und Leberschwellung, Ikterus stellen sich ein; im Blute finden sich meist reichlich Myelocyten; der schwere Zustand läßt den Arzt anfänglich eine septische Endokarditis oder eine typhöse Erkrankung vermuten; nach kürzerer oder längerer Zeit klingen alle die schweren Symptome wieder ab; was zurückbleibt, ist das klassische Bild des hämolytischen Ikterus. Meine Fälle Nr. 1, 4, 7, 8 illustrieren diese Verhältnisse vorzüglich. Ich habe hier initiale hämolytische Krisen geschildert, die eine Infektion nur vortäuschen; ihnen sind die Fälle gegenüberzustellen, in denen tatsächliche Infektionen eine hämolytische Krise auslösen; dieses Vorkommnis ist bei Individuen mit hämolytischer Konstitution ein häufiges; in allerdings seltenen Fällen können heftige Infektionen, auch ohne daß eine hämolytische Konstitution vorliegt, zu einem hämolytischen Symptomenkomplexe führen, der nach Ausheilen der infektiösen Erkrankung kürzere oder längere Zeit weiterbesteht; das sind die Fälle von erworbenem hämolytischem Ikterus, deren Kenntnis wir der Schule Widals verdanken; meine Arbeit befaßt sich mit ihnen nicht.

Recht verschieden ist auch der weitere Verlauf der einmal in Erscheinung getretenen Krankheit. Es gibt ganz leichte Fälle, zu denen ich auch die von Gilbert beschriebene Cholémie simple familiale rechne, da nur graduelle Unterschiede sie vom hämolytischen Ikterus unterscheiden; das Leiden bedeutet für sie kaum mehr als einen Schönheitsfehler; auch trifft hier Chauffards viel zitierte Charakterisierung, daß diese Leute mehr gelb als krank seien, wirklich zu. Der Ikterus verschwindet hier zu Zeiten fast vollständig; die Hämoglobinwerte sinken nicht oder nur unbedeutend unter die Norm; hämolytische Krisen kommen nicht vor. In anderen schwereren Fällen, in denen die Intensität des hämolytischen Prozesses eine stärkere ist und in deren Verlauf auch eigentliche „crises de déglobulisation" vorkommen, kann die Blutarmut so wesentliche Grade erreichen, daß Arbeitskraft und Lebenslust bedeutend beeinträchtigt werden. Doch halten die Verschlimmerungen in der Regel nicht lange an. Überhaupt stellt der Krankheitsverlauf des chronischen hämolytischen Ikterus einen ewigen Wechsel von Exacerbationen und Remissionen dar. Drei Faktoren sind es, deren gegenseitiges Kräftespiel den immer wechselnden Zustand des

Hämolytikers bedingen: die hämolytische Konstitution, die Hämolyse auslösenden Einwirkungen endogener und exogener Natur, die Regenerationskraft der blutbildenden Organe.

Aus eigenen Beobachtungen und aus der Literatur habe ich den Eindruck gewonnen, daß die Krankheitserscheinungen gegen das Alter zu nachlassen und daß die Kranken gegen hämolysebewirkende Schädigungen widerstandsfähiger werden. Daß Hämolytiker trotz ihres Leidens ein patriarchalisches Alter erreichen können, beweisen die Mitteilungen von Minkowski, Benjamin und Sluka u. a.

VI. Exacerbationen des hämolytischen Prozesses und ihre Ursachen.

Ich habe schon gezeigt, daß der beständige Wechsel von Besserung und Verschlimmerung im Symptomenbilde des hämolytischen Ikterus ein für dieses Leiden direkt typisches Verhalten darstellt. Werden meine Krankengeschichten nach den erkennbaren Ursachen von Exacerbationen des hämolytischen Prozesses geprüft, so muß es überraschen, wie oft ganz unbedeutende Faktoren eine Verschlimmerung der Affektion zu bewirken vermögen, ein Schnupfen z. B., eine Indigestion, eine Zahneiterung.

Verschlimmerungen werden beobachtet:

1. Durch psychische Insulte.

Diese können ganz unbedeutend sein; bei einer cholerischen Patientin genügt jeder kleine Ärger, um den Ikterus zu provozieren oder zu verschlimmern. Viele Patienten geben an, daß mit dem Auftreten von Sorgen irgendwelcher Art auch die Gelbsucht zunehme; plötzliches Erschrecken, eine unerwartete Hiobsbotschaft haben die gleiche Wirkung. Regelmäßig wird angegeben, daß sich der Ikterus an dem auf das psychische Trauma nächstfolgenden Tage einstelle[1]). Nicht alle von mir beobachteten Kranken reagieren in gleicher Weise auf psychische Einflüsse; bei nichtnervösen Patienten ist eine solche Einwirkung oft überhaupt nicht nachweisbar. Auch andauernde geistige Überanstrengung kann ikterogen wirken; so bekommt einer meiner Patienten, der Lehrer ist, seinen Ikterus immer nur gegen Ende des langen Wintersemesters; ähnliches habe ich bei Schulkindern gesehen.

Auf alle Fälle geht der Einfluß der Psyche auf den hämolytischen Prozeß auch aus meinen Beobachtungen mit einer solchen Evidenz hervor, daß er nicht mehr bezweifelt werden darf; mit der Anerkennung einer psychischen Beeinflussung des hämolytischen Ikterus kommt der Icterus psychicus oder Icterus ex emotione der alten Ärzte wieder zu Ehren. Seine Miskreditierung bei der modernen Medizin hatte ihren Grund wohl darin, daß keine der vielen für ihn aufgestellten Theorien recht befriedigen konnte; auch ist ohne Zweifel die Diagnose oft mißbraucht worden. Über den Mechanismus

[1]) Dieser psychische Ikterus tritt also nicht so rasch ein, wie die alten Ärzte gestützt auf berühmt gewordene Beobachtungen glaubten. Frerichs erwähnt das Beispiel zweier junger Leute, die in Streit geraten und mit gezogenem Degen sich aufeinander stürzen; dabei wird der eine plötzlich vollständig gelb, so daß der andere, erschrocken über die veränderte Gesichtsfarbe seines Gegners, die Waffe sinken läßt.

seiner Entstehung sind wir allerdings auch heute noch im unklaren; naheliegend erscheint mir die Annahme, daß es durch den psychischen Insult zu einer Verdauungsstörung kommt, auf die der Hämolytiker außerordentlich fein reagiert. Da das Wesen des emotionellen Ikterus wohl kein einheitliches ist, so hat diese Annahme den Vorteil, daß sie auch sein Vorkommen bei Nichthämolytikern zu erklären imstande ist; hier würde der durch die Verdauungsstörung bedingte katarrhalische Ikterus die Brücke schlagen oder im Sinne der Naunynschen Auffassung eine durch diese Verdauungsstörung reaktivierte Infektion der Gallenwege (Cholangie, Cholangiolie).

2. Durch körperliche Überanstrengungen.

Lange Märsche, langes Tanzen kann die Gelbsucht vermehren; einer meiner Patienten bekommt regelmäßig Ikterus nach ermüdenden Automobilfahrten.

3. Durch Infektionen.

Obenan steht hier die croupöse Pneumonie, die ja auch bei nichthämolytischer Konstitution regelmäßig zu einer Hyperbilirubinämie führt. Aber auch jede andere Infektionskrankheit kann beim Hämolytiker einen hämolytischen Schub bedingen; in meinem Material werden speziell erwähnt Mumps, Masern, Diphtherie, Angina. Tritt unter der Einwirkung einer Infektion ein hämolytischer Schub ein, dann kann die Temperaturkurve der betreffenden Infektion ganz wesentlich modifiziert werden; einmal können sich sehr hohe Temperaturen einstellen, wenn der Blutzerfall ein besonders starker und stürmischer ist; in anderen Fällen, in denen die Steigerung der Hämolyse eine weniger intensive, dafür aber länger dauernde ist, können protrahierte subfebrile Temperaturen die erloschene Infektion lange überdauern. Daß auch ganz harmlose Infektionen, wie ein leichter Schnupfen, Anämie und Gelbsucht zu steigern vermögen und zu recht lange dauernden Temperaturerhöhungen führen können, wurde schon erwähnt. In gleicher Weise wie Infektionen wirken auch Intoxikationen. Bei einem meiner Patienten tritt Gelbsucht regelmäßig am lendemain von größeren Gelagen auf.

4. Durch Erkrankungen der Verdauungsorgane.

Verdauungsstörungen jeder und oft unbedeutendster Art können die Hämolyse steigern (Indigestionen, Durchfall, Verstopfung). Pel hat das erstmalige Auftreten eines hämolytischen Schubes nach Verdauungsstörungen bei zwei Kindern beobachtet. Eine gewisse Berühmtheit hat ein in der französischen Literatur oft zitierter Fall erlangt, bei dem mit der Entwicklung einer Rectumstenose ein hämolytischer Ikterus manifest wurde, der dann nach Anlegen eines Anus praeter naturam wieder verschwand. Ein fast symptomloser Hämolytiker meiner Kasuistik bekommt regelmäßig vermehrten Ikterus, wenn er einmal fette Speisen im Übermaß genießt.

5. Durch Menstruation, Gravidität, Lactation.

Menstruation. Alle meine erwachsenen Patientinnen berichten über eine unverkennbare Zunahme ihrer Gelbsucht während der Menses. Diese Angaben stehen im Einklang mit den von Eppinger bestätigten Feststellungen

Pribrams, der während der Menses erhöhte Bilirubinwerte im Duodenalinhalt fand und mit dem Nachweise einer menstruellen Urobilinurie durch Tsuchiya. Eppinger sieht in diesen Erscheinungen den Ausdruck einer mit der Menstruation parallel gehenden physiologischen Blutmauserung. Wahrscheinlich liegt dem von Senator zuerst beschriebenen Icterus menstrualis in vielen Fällen ein diskreter hämolytischer Ikterus zugrunde, der durch den gesteigerten Blutzerfall während der Menses manifest wird. Senator selbst erklärte seine Fälle durch die obligate menstruelle Leberhyperämie, die unter besonderen Umständen auch zu Schwellung der Gallenwegschleimhaut und dadurch zu Ikterus führen könne (Literatur siehe bei Hoppe-Seyler: Die Krankheiten der Leber). Daß auch eine chronische Entzündung der Gallenwege mit oder ohne Lithiasis unter dem Einfluß der menstruellen Hyperämie aufflackern und dadurch ikterogen wirken kann, ist eine wohl begründete und in einem Falle Metzgers auch autoptisch gesicherte Annahme.

Gravidität. Nach Eppinger sollen Frauen mit angeborenem hämolytischem Ikterus den Partus anstandslos überstehen und sich dadurch von der erworbenen Form des Leidens ganz wesentlich unterscheiden. Zwei meiner Fälle beweisen aber die Unrichtigkeit dieser Ansicht. Frau G. (Nr. 1), die eine erste Schwangerschaft abgesehen von einer Intensitätszunahme ihrer Gelbsucht, sehr gut überstanden hatte, erkrankte schon in den ersten Monaten der zweiten Schwangerschaft an schwerer Anämie mit starker Vermehrung des Ikterus; durch lange Bettruhe, Eisen- und Arsenmedikation wurde eine vorübergehende Besserung erzielt; gegen das Ende der Gravidität erreichte die Blutarmut aber wieder einen so bedrohlichen Grad, daß eine Schwangerschaftsunterbrechung im 8. Monat aus vitaler Indikation notwendig wurde. Es ist interessant, daß das Kind (Nr. 3 meiner Kasuistik) trotz der schweren Erkrankung der Mutter sehr gut entwickelt war und ein hohes Geburtsgewicht aufwies; ähnliche Verhältnisse habe ich bei der perniziösen Schwangerschaftsanämie beobachtet. Noch in einem weiteren Falle (Nr. 8), bei dem es durch vorzeitige Eilösung zum (nicht septischen!) Aborte kam, wurde schon in den ersten Schwangerschaftsmonaten eine schwere hämolytische Krise beobachtet. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen erklärte eine dritte meiner Patientinnen, daß sie während ihrer ganzen Gravidität keine Zunahme der Gelbsucht beobachtet habe, ausgenommen eine dreitägige Verschlimmerung durch einen mächtigen Ärger. Die hier geschilderten Fälle bilden die Extreme: zwischen ihnen liegen fließende Übergänge. Lommel erwähnt eine Frau mit hämolytischem Ikterus, die aus einem ungewöhnlichen Stärkerwerden ihrer Gelbfärbung stets mit Sicherheit auf eine wieder eingetretene Schwangerschaft schließen konnte.

Eine meiner Patientinnen erlebte einen starken hämolytischen Schub während der etwas lange fortgesetzten Lactation.

6. Durch thermische Einflüsse.

Aus den Angaben meiner Patienten habe ich den Eindruck gewonnen, daß sie die Wärme besser als die Kälte vertragen; einer derselben drückte sich sehr positiv aus, daß bei ihm und seinem Kinde nicht die kalte und nicht die heiße Witterung an sich die Gelbsucht vermehre, wohl aber jeder brüske Wechsel der Temperatur. Einige meiner Patienten geben an, daß sie im Frühjahr und

Herbst gelber seien als im Sommer und Winter, im Winter wiederum mehr als im Sommer. Nach einem Seebad im August bekam ein junges Mädchen (Nr. 2) einen hämolytischen Schub mit sehr hohem Fieber und intensivem Ikterus.

VII. Symptomatologie.

1. Die subjektiven Symptome.

Der rein pigmentäre Ikterus, d. h. die Hyperbilirubinämie des hämolytischen Ikterus verursacht keine Beschwerden, da im Gegensatz zum mechanisch bedingten Ikterus hier die toxisch wirkenden gallensauren Salze nicht im Blute retiniert sind. Wenn sich beim hämolytischen Ikterus Störungen des subjektiven Befindens einstellen, dann sind sie entweder durch die Anämie bedingt (Herzklopfen, Schwindel, Dyspnoe, Ohrensausen, Schwächezustände) oder durch die Volumzunahme von Milz und Leber zu Zeiten vermehrter Hämolyse. Besonders für die Schulkinder unter meinen Patienten war das Sitzen in der engen Schulbank bei großer Milz und Leber eine wahre Qual. Ein Anämiesymptom ist auch die Sucht nach grünem Gemüse, Fleisch und Eiern und die Abneigung gegen Mehlspeisen, über die verschiedene meiner Patienten berichten; dieses Symptom unterscheidet den hämolytischen Ikterus auffällig vom Stauungsikterus, bei dem meist ein direkt gegenteiliges Verhalten beobachtet wird.

2. Veränderungen des Blutes.

Eine Reihe von besonders bedeutungsvollen Krankheitserscheinungen deckt die Untersuchung des Blutes auf; ihrem Wesen nach sind diese hämatologischen Symptome allerdings sehr verschieden; es handelt sich dabei einerseits um unmittelbare Folgen des pathologischen Blutzerfalls (die Anämie), anderseits um indirekte Folgen desselben: die Zeichen der regeneratorischen Knochenmarkshyperfunktion. Andere hämatologische Stigmata sind als Ausdruck einer konstitutionellen Abart des Blutes gedeutet worden (Mikrocytose, Resistenzverminderung).

a) Die Anämie.

Sie bildet ein charakteristisches, aber keineswegs konstantes Symptom der Krankheit. Wie der Ikterus ist sie großen und oft raschen Schwankungen unterworfen; bei starken hämolytischen Schüben kann es zu bedrohlichen Graden von Anämie kommen (Nr. 1, 4, 4 c, 8); so sank bei einem meiner Patienten, einem dreijährigen Kinde, durch eine hämolytische Krise innerhalb weniger Tage das Hämoglobin auf $^{10}/_{70}$! Charakteristisch für die hämolytische Anämie ist auch ihre Tendenz zu rascher Besserung. Außerhalb der schubweisen Verschlimmerungen des hämolytischen Prozesses ist die Anämie aber doch meistens nur eine unbedeutende; bei leichteren Formen des Leidens kann sie vollständig fehlen, ja in einzelnen Fällen sind sogar eigentliche Polyglobulien festgestellt worden (Guillain et Troisier, Mosse). Dieses scheinbar paradoxe Verhalten findet sein Korrelat in den Versuchen von Cantacuzène, der durch intravenöse oder subcutane Injektion von Heterolysinen beim Kaninchen Anämie oder Polyglobulie erzeugen konnte, je nachdem er große oder kleine Dosen wählte. Die Deutung dieser Polyglobulie läßt zwei Möglichkeiten zu: entweder handelt es sich um eine Kompensation der Anämie, die über das Ziel hinausschießt,

oder aber es kommt den Hämolysinen eine spezifische Reizwirkung auf die hämopoietischen Apparate zu.

Die großen Schwankungen der Anämie finden ihre Erklärung in dem beständig wechselnden Maße des Blutunterganges und in der wechselnden Reparationskraft der blutbildenden Organe. Nach Pollitzer soll der anämisierende Prozeß bei Frauen stärker ausgesprochen sein als bei Männern. Die Richtigkeit dieser Angabe, die a priori unwahrscheinlich ist, läßt sich an einem kleinen Materiale, bei dem Zufälligkeiten eine ausschlaggebende Rolle spielen können, nicht entscheiden. Wenn aber immer wieder darauf hingewiesen wird, daß schwerere Anämiegrade ein Symptom des erworbenen hämolytischen Ikterus seien und daß dasselbe differentialdiagnostisch gegenüber der familiären Form verwendet werden könne, so mag ein Hinweis auf meine Krankengeschichten genügen, um das Unzutreffende dieser Behauptung zu charakterisieren.

Zwischen dem Grad der Anämie und demjenigen der Gelbsucht besteht nicht immer eine Parallele, was schon im Hinblick auf die individuell so verschiedene Kompensation der Anämie ohne weiteres erklärlich ist. Wir werden später sehen, daß noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit dafür besteht.

Den Hämoglobinindex habe ich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (Naegeli, Roth, Meulengracht u. a.) in der Mehrzahl der Fälle bei 1 oder höher als 1 gefunden.

b) Das morphologische Blutbild.

Charakteristischer als die Abweichungen des weißen Blutbildes sind diejenigen des roten; besonders auffällig und konstant ist die Mikrocytose. Chauffard hat als erster auf dieses Symptom, indem er den morphologischen Ausdruck einer primären konstitutionellen Minderwertigkeit dieses Blutes sah, aufmerksam gemacht. Diese Auffassung findet ihre Stütze in der Beobachtung, daß die Mikrocytose auch nach der Splenektomie weiterbesteht (Naegeli, Gänßlen). Von Widal, Abrami und Brulé wurde das Fehlen der Mikrocytose bei den erworbenen, nicht konstitutionellen Formen des Leidens festgestellt.

Bei meinen eigenen Untersuchungen ist mir aufgefallen, daß der Grad der Mikrocytose mit der Schwere der Erkrankung parallel geht[1]). Als Durchschnittswert für normale Erythrocyten fand ich einen Diameter von 7,5 μ; bei meinen hämolytischen Patienten schwankten die Durchschnittswerte zwischen 6 und 7,1 μ.

Als Zeichen der regeneratorischen Knochenmarkshyperaktivität finden sich regelmäßig, doch abgestuft je nach dem Grade der Erkrankung, Anisocytose und Polychromasie; ausgesprochene Poikilocytose habe ich in der Regel nur bei schwereren Graden der Anämie gefunden. Basophil punktierte Erythrocyten bilden einen merkwürdig spärlichen Befund bei dieser Erkrankung; dagegen sind Erythrocyten mit vital färbbarer basophiler Granulierung im Blute des hämolytischen Ikterus ungewohnt reichlich anzutreffen, so daß ihnen von verschiedenen Autoren besonders der französischen Schule direkt eine

[1]) Beckmann und auch Gänßlen haben an ihrem Material ein Parallelgehen von Mikrocytose und Verminderung der osmotischen Resistenz beobachtet und vermuten ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis.

pathognomonische Bedeutung für diese Krankheit zugeschrieben wurde; Chauffard sah in ihnen die Träger der Resistenzverminderung. Naegeli betont aber sicher mit Recht, daß diese vital granulären Erythrocyten, die jetzt allgemein als junge Zellen anerkannt sind, keineswegs nur für die hämolytischen Erkrankungen charakteristisch sind, sondern daß sie nur ganz allgemein auf eine „reaktive Überfunktion" des Knochenmarks hindeuten; trotzdem kommt ihnen eine besondere diagnostische Bedeutung für den hämolytischen Ikterus insofern doch zu, als sie bei diesem ganz ungewöhnlich zahlreich auftreten. Mit der an fixierten Blutpräparaten nachweisbaren basophilen Punktierung sind sie nicht identisch; dies geht auch aus meinen Untersuchungen hervor, indem ich vitalgranulierte Erythrocyten in allen meinen Fällen mit wenigen Ausnahmen in großer Anzahl fand, während basophil punktierte rote Blutkörperchen direkt einen Ausnahmebefund darstellten. Ihre Wesensverschiedenheit von der Polychromasie hat Luzzato bewiesen. Beide Erscheinungen habe ich besonders ausgeprägt bei den großen Erythrocytenformen des Hämolytikerblutes gefunden. Normoblasten und freie Normoblastenkerne sind ein häufiger Befund besonders bei Exacerbationen des hämolytischen Prozesses.

Im Mengeverhältnis der Leukocyten und im weißen Blutbild habe ich ein gesetzmäßiges Verhalten nicht entdecken können; entsprechend der meist ungewöhnlich guten regeneratorischen Leistungsfähigkeit des Knochenmarks werden hohe Leukocytenwerte im Gefolge hämolytischer Schübe oft beobachtet; sie stellen aber, wie aus der Literatur und aus meinen Krankengeschichten hervorgeht, unbedingt keinen charakteristischen Befund dar. Ungewöhnlich ist eine Angabe Gaisböcks, der auf der Höhe einer Krise das Blutbild einer akuten lymphatischen Leukämie sah. In zwei Beobachtungen, von denen eine den mit hämolytischem Ikterus komplizierten Morbus Basedowi betrifft, habe ich auch eine Leukopenie von 4600 und 5000 gesehen. Auch eine relative Lymphocytose habe ich mehrfach angetroffen. Naegeli erwähnt die häufige Vermehrung der Mastzellen, in der er ebenfalls einen Hinweis auf die gesteigerte Knochenmarkstätigkeit sieht; sie fand sich auch bei einigen meiner Kranken. Myelocyten sieht man im Stadium der Verschlimmerung nicht selten in beträchtlicher Anzahl im strömenden Blute erscheinen.

Die Blutplättchen habe ich in allen Fällen, in denen ich sie zählte, normal oder vermehrt gefunden in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur.

c) Verminderung der osmotischen Resistenz.

Dieses von Chauffard entdeckte Krankheitszeichen, das eines der Kardinalsymptome des familiären hämolytischen Ikterus darstellt, verliert seinen hervorragend diagnostischen Wert weder durch den Nachweis seines gelegentlichen Vorkommens auch bei anderen Affektionen (siehe Reicher, Rosenthal), noch durch vereinzelte Beobachtungen seines Fehlens bei familiärem hämolytischem Ikterus [Lommel, Mosse, Gilbert et Chabrol, Gänßlen u. a.[1])]; an diesem Symptom muß als an einer conditio sine qua non für die Diagnose der familiären Form des Leidens unbedingt festgehalten werden; sonst würden

[1]) Das Phänomen ist um so auffallender, als sich bekanntlich beim mechanisch bedingten Ikterus eine Vermehrung der osmotischen Resistenz, eine Pachydermie der Erythrocyten findet, die nach Experimenten von Limbeck, Ribierre, Rusznyak und Burat auf die im Blute retinierten gallensauren Salze bezogen werden muß.

die Grenzen derart verwischt, daß notwendigerweise auch eine Reihe ihm wesensfremder pathologischer Zustände dem hämolytischen Ikterus zugezählt werden müßten. Doch ist zu berücksichtigen, daß auch der Grad der osmotischen Resistenzverminderung wie die meisten Symptome dieser Affektion zeitlich große Schwankungen ausweist. Es ist möglich, daß in den erwähnten Beobachtungen von fehlender Resistenz bei sonst gesicherter Diagnose die Untersuchung in einem ungeeigneten Zeitpunkte erfolgte, in dem die Resistenzverminderung vorübergehend fehlte. Auch muß unbedingt betont werden, daß in gewissen Fällen sich die Resistenzverminderung nur durch die Werte der totalen Hämolyse zu erkennen gibt, z. B. in Nr. 5 meiner Kasuistik: beginnende Hämolyse bei 0,44% NaCl-Lösung (normal 0,46—0,42), totale Hämolyse bei 0,36% NaCl-Lösung (normal 0,30—0,28). Da die partielle Hämolyse stets die totale Hämolyse einer Blutkörperchenfraktion darstellt (Handovski), so geht aus diesem Beispiele hervor, daß sich in diesem Falle im Blute keine Erythrocyten mit hochgradiger Resistenzverminderung finden, daß aber das Gesamt der roten Blutkörperchen eine gegenüber der Norm verminderte Resistenz aufweist. Auch Gänßlen erwähnt 2 Fälle, bei denen nur die untere Grenze der Resistenz auffallend hoch lag. Die diagnostische Bedeutung der nur in den Werten für die totale Hämolyse erkennbaren Resistenzverminderung soll deshalb hier ausdrücklich hervorgehoben werden, da sie in der Literatur gar nicht genügend berücksichtigt wird.

Ist bei einem Falle von Ikterus, der als hämolytischer imponiert, die Resistenzverminderung nicht nachweisbar, dann soll nach dem Vorschlage von Widal die Resistenzprüfung auch an gewaschenen Blutkörperchen vorgenommen werden, die beim hämolytischen Ikterus das Symptom der Resistenzverminderung viel deutlicher zeigen als das Vollblut; auch Stejskal, Lüdke u. a. bestätigen dieses Verhalten; Lüdke konnte zudem zeigen, daß keineswegs etwa die Prozedur des Waschens die Resistenz dieser Erythrocyten durch mechanische Läsion herabsetze; fügte er nämlich diesen gewaschenen Blutkörperchen wieder ihr Serum zu, dann verhielten sie sich osmotischen Einflüssen gegenüber wieder genau wie ungewaschene, d. h. wie Vollblut. Roth hat nachgewiesen, daß das differente Verhalten zwischen Vollblut und gewaschenen Blutkörperchen osmotischen Einflüssen gegenüber sich beim Gesunden nicht findet. Neuerdings hat Beckmann bei zwei Fällen mit fehlender Resistenzverminderung diese durch Milzduschen, Milzmassage, Quarzlicht- und Röntgenbestrahlung der Milz provozieren können.

Der Grad der Resistenzverminderung geht mit der Schwere der Erkrankung nicht immer parallel; bei einzelnen Kranken habe ich eine Veränderung der osmotischen Resistenz trotz erheblicher klinischer Besserung nicht beobachten können; aus meinen Krankengeschichten Nr. 4 a, 4 b geht hervor, daß auch scheinbar gesunde Glieder einer Hämolytikerfamilie eine beträchtliche Resistenzverminderung zeigen.

Rosenthal hat versucht, durch chemisch-physikalische Untersuchungen der Hämolytikererythrocyten Einblick in das Wesen der osmotischen Resistenzverminderung zu gewinnen; er fand dabei Veränderungen im Phosphatidkomplex und in der Struktur der hydrophilen Kolloide; die Verminderung des Lipoidphosphors der roten Blutkörperchen betrug in dem von ihm untersuchten Falle reichlich 50%; der Befund gibt allerdings keine Erklärung des Phänomens,

er ist aber bemerkenswert, weil bei der Phenylhydrazinvergiftung, die bekanntlich zu einer gewaltigen Resistenzsteigerung der Erythrocyten führt und bei Resistenzsteigerung anderer Genese, z. B. bei der perniziösen Anämie, eine Zunahme des Lipoidphosphors gefunden worden ist.

Troisier, der eine verminderte Resistenz auch an den Erythrocyten in Blutextravasaten und hämorrhagischen Ergüssen nachwies, faßt die Verminderung der osmotischen Resistenz als eine Folge der Bindung von Hämolysinen an die roten Blutkörperchen auf; in diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß experimentell sensibilisierte Erythrocyten eine verminderte osmotische Resistenz aufweisen. Es ist aber doch viel wahrscheinlicher, daß die osmotische Resistenzverminderung wie die Mikrocytose eine primäre Erscheinung der konstitutionellen Minderwertigkeit der roten Blutkörperchen beim familiären hämolytischen Ikterus darstellt; ein Beweis für diese Auffassung bildet das Persistieren der verminderten osmotischen Resistenz nach der Splenektomie, trotzdem der hämolytische Prozeß hier rasch zurückgeht (Völker, Roth, Naegeli, Freymann u. a.); beim erworbenen hämolytischen Ikterus soll dagegen das Symptom nach der Operation verschwinden, was auch verständlich erscheint, da ja hier ein konstitutionelles Moment nicht mitspielt. Meine oben erwähnte Beobachtung, daß bei scheinbar gesunden Gliedern einer Hämolytikerfamilie eine wesentliche Resistenzverminderung gefunden werden kann, spricht ebenfalls für die Auffassung einer konstitutionellen Bedingtheit der „fragilité globulaire“. Ungeklärt ist noch die Frage, ob der Milz für die Entstehung der Resistenzverminderung eine Rolle zukommt; die Frage wird von einer Reihe von Forschern bejaht, gestützt auf die Feststellung einer Resistenzzunahme bei Kaninchen und Hunden nach der Splenektomie (Pel, Botazzi, Domenici); auch Eppinger hat festgestellt, daß die Erythrocyten der Milzvene weniger resistent sind als diejenigen des peripher strömenden Blutes. Die Veränderung der Resistenz nach der experimentellen Splenektomie ist nun allerdings nicht allgemein bestätigt worden (Pugliese und Luzzati, Brissaud und Bauer). Doch spricht das Verschwinden der Resistenzverminderung nach Splenektomie beim nicht konstitutionellen hämolytischen Ikterus entschieden für eine solche Funktion der Milz.

Roth hat eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Hämolytikererythrocyten gegen mechanische Schädigungen nachgewiesen und Stejskal prüfte ihre Resistenz gegen verschiedene Blutgifte; er fand sie ebenfalls vermindert resistent gegen Arachnolysin, Staphylosin, Vibriolysin, konzentrierte Lecithinlösungen und gegen lipolytische Extrakte aus Dünndarm, Magen und Milz. Dagegen konnte ein Unterschied zwischen normalen und Hämolytikerblutkörperchen im Verhalten gegenüber der Saponinhämolyse nicht nachgewiesen werden (Roth).

3. Der Ikterus.

a) Die Hyperbilirubinämie.

Sie ist Wesen und Kern des als Ikterus bezeichneten Symptomenkomplexes und mit ihr sollte deshalb der Begriff Ikterus identifiziert werden. Wie ich schon hervorgehoben habe, sind die üblichen Kriterien der Gelbsucht, die Gewebsverfärbung und die Bilirubinurie keineswegs zwangsläufige Folgen der Gallenfarbstoffanhäufung im Blute; sie stellen im Gegenteil nur die höheren

Grade dieses pathologischen Zustandes dar. Die Hyperbilirubinämie ist ein konstantes Symptom des hämolytischen Ikterus; sie gibt sich schon durch die auffällig goldgelbe Farbe des Serums zu erkennen. Die quantitative Bestimmung des Serumbilirubins ergab bei meinen Patienten Werte, die von $^1/_{25000}$ bis $^1/_{100000}$ schwankten (normal: weniger als $^1/_{200000}$). Die Bestimmung dieser Werte gibt uns bis zu einem gewissen Grade Anhaltspunkte für die Intensität des hämolytischen Prozesses; daß aber die Bilirubinämie nicht schlechtweg als Maßstab der Hämolyse aufgefaßt werden darf, beweist die folgende, in verschiedener Beziehung interessante Beobachtung: R. Z. (Nr. 11) erkrankte mit 29 Jahren an Ikterus, Anämie, Milzschwellung und Urobilinurie; zur Zeit meiner Untersuchung bestand noch leichte Anämie, Milztumor, Urobilinurie, aber kein Ikterus mehr; die osmotische Erythrocytenresistenz war stark erniedrigt, auch fand sich reichliche vitalfärbbare Granulierung. Merkwürdigerweise ergab sich nur eine sehr geringe Vermehrung des Blutgallenfarbstoffes, $^1/_{200000}$, die weit unter den Werten steht, die bei viel leichterer hämolytischer Erkrankung sonst gefunden werden; dagegen fiel dann die Urobilinreaktion am Serum ganz ungewöhnlich stark positiv aus[1]). Ich ziehe aus dieser Beobachtung den Schluß, daß Hyperbilirubinämie und Ikterus hier deshalb fehlen, weil der Hämoglobinabbau bis zum Urobilin geht; nach unseren heutigen Kenntnissen müssen wir die Fähigkeit, aus Bilirubin Urobilin zu bilden, allen Geweben zuerkennen; der Nachweis von Urobilin neben Bilirubin in hämorrhagischen Exsudaten, Blutextravasaten, im Liquor cerebrospinalis nach lokalen Blutungen (Troisier, Froin) läßt eine solche Schlußfolgerung unbedingt zu. Von Interesse ist hier auch, daß beim gleichen Patienten die Umbildung des Blutfarbstoffes das eine Mal nur bis zum Bilirubin führt (1915 Anämie und Ikterus), ein anderes Mal aber bis zum Urobilin (1921 Anämie ohne Ikterus). Daß beim gleichen Patienten hämolytische Anämie ohne Ikterus und hämolytische Anämie mit Ikterus abwechseln kann, dafür bildet auch mein Fall 4 c eine instruktive Illustration. Meine Erklärung der hämolytischen Anämie ohne Ikterus geht also dahin, daß in diesem Falle im Blute eine Urobilinanhäufung zustande kommt an Stelle der Bilirubinvermehrung. Man hat allerdings früher auch dem Urobilin eine gewebstingierende Eigenschaft zugeschrieben gestützt auf Ikterusfälle mit Urobilinurie und fehlender Bilirubinurie; aber schon Leube konnte dann zeigen, daß diese Patienten mit dem Schweiße Bilirubin und nicht Urobilin ausscheiden, woraus mit Recht gefolgert wurde, daß dem sog. Urobilinikterus eine Bilirubinämie zugrunde liege, daß aber dieses Bilirubin nicht harnfähig sei. Mit dem Ausbau der Gallenfarbstoffuntersuchung im Blute wurde dem „Urobilinikterus" dann aller Boden entzogen.

Von verschiedenen Autoren (Mosse, Lüdke, Roth) wird über das Fehlen von Urobilinämie bei hämolytischem Ikterus berichtet; positive Resultate fanden dagegen Troisier, Chauffard und Vincent, Eppinger); ich selbst habe in 5 Fällen danach gesucht und sie 4 mal gefunden; die Intensität der Reaktion im Falle R. Z. war aber ausnahmsweise stark. Allerdings wird der Nachweis des Serum-Urobilins durch seine rasche Ausscheidung mit dem Harne erschwert; zum Teil werden die negativen Resultate auch der ungenügenden

[1]) Die Untersuchung auf Gallenfarbstoff und Urobilin wurde am frischen Serum vorgenommen; eine Umwandlung von Bilirubin in Urobilin erst außerhalb des Körpers kommt also nicht in Frage.

Methodik zuzuschreiben sein[1]). Im menschlichen Normalserum ist Urobilin nicht nachweisbar (Troisier); auch Huber kommt zum Schlusse, daß der Nachweis des Serumurobilins wegen der Promptheit seiner Ausscheidung meist versage, daß er aber gelinge, wenn die Urobilinämie eine beträchtliche sei. Urobilinogen konnte ich in meinen Fällen im Serum nicht finden.

b) Gallensaure Salze und Cholesterin.

Beim mechanisch bedingten Ikterus werden mit dem Gallenfarbstoff auch die übrigen Gallebestandteile, die gallensauren Salze und das Cholesterin, retiniert. Beim hämolytischen Ikterus dagegen wurde schon von Widal und seinen Schülern die fehlende Retention der gallensauren Salze beobachtet; Eppinger hat diese Angaben mit der Hoppe - Seylerschen Methode nachgeprüft und bestätigt; Borchardt und H. Müller berichten neuerdings in gleichem Sinne[2]). Auch die klinische Erfahrung spricht gegen die Retention der gallensauren Salze beim hämolytischen Ikterus: die bekannten Erscheinungen der Gallensäureintoxikation, Pruritus, Bradykardie, Gerinnungshemmung, fehlen hier in unkomplizierten Fällen vollkommen. Die ungestörte Ausscheidung der Gallensäuren mit der Galle bedingt zudem auch dadurch den gutartigen Charakter des hämolytischen Ikterus, daß die Verdauung der Fette durch die Gallensäuren und durch deren aktivierenden Einfluß auf die Enzyme des Pankreassekretes in keiner Weise leidet.

Das Fehlen einer Hypercholesterinämie beim familiären und erworbenen hämolytischen Ikterus haben zuerst Chauffard, Laroche und Grigaut nachgewiesen; Rosenthal und Holzer haben dies bestätigt.

c) Ausscheidung von Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen durch den Urin.

Die auffällige Diskrepanz zwischen der Intensität des Ikterus und der mangelnden Bilirubinausscheidung durch den Harn hat dem hämolytischen Ikterus das Prädikat acholurisch eingetragen. Tatsächlich wird Bilirubinurie beim hämolytischen Ikterus nur gelegentlich vorübergehend beobachtet bei starken hämolytischen Schüben (Pseudogallensteinkrisen) oder bei hepatischen Komplikationen, z. B. Gallensteinanfällen.

Naunyn hat drei Erklärungsmöglichkeiten für die Acholurie des hämolytischen Ikterus erwähnt: entweder kreise hier der Gallenfarbstoff in einer nicht harnfähigen Bindung im Blute oder aber die Erhöhung der Harnschwelle werde durch eine Nierenschädigung bedingt; die Ursache dieser renalen Läsion wäre der persistierende Ikterus; drittens käme die Fähigkeit der Niere in Frage, bei längerer Überschwemmung mit Gallenfarbstoff das Bilirubin zu verarbeiten. Daß der Harnschwellenwert für Bilirubin durch Erkrankung der Niere beeinflußt werden kann, darf nach den Experimenten Nonnenbruchs nicht weiter bezweifelt werden; auch gewisse klinische Erfahrungen sprechen in diesem Sinne.

---

[1]) Ich bediente mich der Methode von Guiart und Grimbert, siehe Sahli: Untersuchungsmethoden, 6. Auflage.

[2]) Die besonders von Brulé und H. Müller wieder empfohlene Haykraftsche Schwefelblumenprobe zum Nachweis der Gallensäuren wird von Borchardt, Schade, mit besonderem Nachdruck auch von G. H. Roger beanstandet, da eine Reihe von Substanzen die Oberflächenspannung des Urines herabmindern können, wodurch die Resultate der Methode, welcher Borchardt zudem noch geringe Empfindlichkeit vorwirft, sehr vieldeutig werden.

Die Tatsache, daß eine Bilirubinurie beim hämolytischen Ikterus unter gewissen Umständen, z. B. hepatischen Komplikationen, doch auftritt, läßt sowohl die zweite wie die dritte Erklärungsmöglichkeit Naunyns dahinfallen. Wahrscheinlich ist dagegen die erste Annahme Naunyns, daß das Bilirubin des dynamischen Ikterus in einer nicht harnfähigen Bindung im Blute kreist.

Urobilin und Urobilinogen werden dagegen beim hämolytischen Ikterus im Harne nie dauernd vermißt; doch schwankt auch ihre Menge stark mit der wechselnden Intensität des hämolytischen Prozesses.

d) Gallenfarbstoffgehalt des Duodenalsaftes und Urobilin des Stuhles.

Eppinger hat versucht, durch die Mengebestimmung der Abbauprodukte des Hämoglobinmoleküls einen Einblick in das Maß der Blutmauserung zu gewinnen; da die Eisenausscheidung dem Blutzerfall keineswegs parallel geht — der Organismus scheint das Eisen der aufgelösten Erythrocyten zum Wiederaufbau zu verwerten —, fiel zu diesem Zwecke nur noch die Gallenfarbstoffausscheidung in Betracht. Da diese aber von verschiedenen Faktoren abhängig ist, so können von dieser Untersuchung nicht mehr als relative Werte erwartet werden. Nach Prüfung eines großen klinischen Materials kommt Eppinger zum Resultat, daß beim hämolytischen Ikterus die größten Mengen an Urobilin im Stuhle zu finden sind. Die Untersuchung des Duodenalsaftes hat ebenfalls einen „enormen Farbstoffgehalt" beim hämolytischen Ikterus ergeben, mit dem sich nur der Duodenalsaft der perniziösen Anämie messen konnte. Bei aller Kritik kann aus diesen Untersuchungen wenigstens so viel herausgelesen werden, daß die Farbstoffmengen im Darm beim hämolytischen Ikterus sehr große sind im krassen Gegensatz zu der mechanisch bedingten Gelbsucht.

e) Der Ikterus der Haut.

Die Gelbfärbung der Haut beim hämolytischen Ikterus bekommt durch die sehr häufige Kombination mit Anämie eine besondere Nuance. Ihre Intensität ist wie alle Symptome dieser Krankheit auch sehr variabel. Häufig dokumentiert sich, besonders in leichteren Fällen, der Ikterus nur durch eine leichte Gelbfärbung der Skleren. Bei mehreren meiner Patienten ist mir eine deutlich orangegelbe Nuance besonders der Skleralverfärbung aufgefallen im Gegensatz zu dem mehr gelbgrünen Ton des mechanischen Ikterus. Wie Botzian habe auch ich gesehen, daß bei gleichen Blutbilirubinmengen die Gelbfärbung der Haut beim hämolytischen Ikterus eine weniger intensive ist als beim mechanischen Ikterus. Diese Differenzen sind wahrscheinlich durch die verschiedene Adsorptionsfähigkeit der beiden Bilirubinmodalitäten bedingt.

4. Der Milztumor.

Die Schwellung der Milz bildet ein Kardinalsymptom der Krankheit. Nur in seltenen und meist leichten Fällen ist ihr Nachweis dauernd nicht zu erbringen. Von andern Splenomegalien unterscheidet sie besonders der starke Wechsel in ihrer Größe, der in der Regel den Remissionen und Exacerbationen des hämolytischen Prozesses parallel geht. Nimmt ihre Größe bei hämolytischen Schüben zu, so stellt sich meist auch spontane und Druckempfindlichkeit ein; auch Perisplenitis ist in dieser Phase beobachtet worden (v. Stejskal, Eppinger).

In der Mehrzahl der Fälle ist der Milztumor nur von mäßiger Größe, den Rippenbogen um die Breite mehrerer Querfinger überragend. Doch kommen auch ganz gewaltige Milzschwellungen vor, die prima vista direkt eine leukämische Erkrankung vermuten lassen; in einer meiner Beobachtungen (Nr. 4) reicht die Milz 8 cm unter die Nabellinie und 3,5 cm über die Medianlinie hinaus. Wie beträchtlich die Größenschwankungen dieses Organes sein können, beweist mein Fall 7; vor 12 Jahren reichte die Milz bis über die Nabellinie hinunter, heute ist sie am Rippenbogen eben noch palpabel. Ich habe mich überzeugen können, daß der Grad der Splenomegalie nicht immer der Schwere der Erkrankung entspricht. Auch die Angabe der Literatur, daß der Milztumor bei der familiären Form des Leidens größer sein soll als bei der erworbenen, ist sicher in dieser apodiktischen Form falsch und kann kein brauchbares Kriterium bilden.

5. Leber und Gallenwege.

Eine dauernde oder zeitweilige Vergrößerung der Leber wird bei schwereren Formen des hämolytischen Ikterus häufig angetroffen; bei leichteren Fällen hingegen fehlt sie meistens; so habe ich unter meinen 15 Fällen 8 mal normale Lebergröße notiert. Konsistenzveränderungen der Leber werden trotz jahre- und jahrzehntelangen Bestehens des Ikterus nicht festgestellt, auch dort nicht, wo wesentliche Grade von Vergrößerung bestehen. In allen Fällen, in denen ich den Leberrand fühlen konnte, war er glatt und weich. Eppinger erwähnt, daß sich bei Operationen „die Oberfläche der Leber glatt, rostbraun und normal gezeichnet präsentiert habe“. Ebenso haben Funktionsprüfungen der Leber normale Verhältnisse ergeben (Galaktose- und Lävuloseversuch durch Eppinger, hämoklasische Reaktion durch Widal, Abrami und Jancovesco). Eppinger fand auch keine Vermehrung des Polypeptid- oder Aminosäure-N.

Dagegen bilden schmerzhafte Leberkrisen mit Bilirubinurie, Stuhlentfärbung, Pruritus und Bradykardie keineswegs ein seltenes Ereignis im Verlaufe des hämolytischen Ikterus; dabei kann es sich entweder um echte Steinanfälle handeln oder dann um sog. Pseudogallensteinkoliken.

Cholelithiasis. Der hämolytische Ikterus ist viel häufiger durch Cholelithiasis kompliziert, als gewöhnlich angenommen wird, und gar nicht selten auch schon bei Kindern; schon in meinem kleinen Material finden sich zwei Fälle (Nr. 1 und 8), die wegen Lithiasis cholecystektomiert worden sind; bei zwei weiteren Fällen (Nr. 2 und 4) ist die Diagnose wahrscheinlich. Meulengracht geht sogar so weit zu behaupten, daß die meisten Patienten mit hämolytischem Ikterus Steinträger seien; unter 5 seiner splenektomierten Kranken konnten bei vieren anläßlich der Operation Steine gefühlt werden. Bei der so häufigen Kombination von hämolytischem Ikterus und Cholelithiasis steht ein ursächlicher Zusammenhang der beiden Affektionen außer allem Zweifel. Im Hinblick auf das beim pathologischen Blutzerfall reichlich frei werdende Cholesterin war a priori an eine Steinbildung infolge Cholesterinanreicherung in der Galle zu denken; nun fehlt aber nach Untersuchungen Chauffards ein gesteigerter Cholesteringehalt der Galle beim hämolytischen Ikterus[1]); zudem

[1]) Dieser scheinbar paradoxe Befund könnte durch eine Beobachtung Grigauts erklärt werden, wenn sich deren Richtigkeit bestätigen sollte; dieser Forscher schloß aus Untersuchungen an einem Gallenfistelpatienten, daß die normale Leber das Cholesterin teilweise

spricht auch die Zusammensetzung dieser Steine gegen ihre Cholesteringenese: meines Wissens sind beim hämolytischen Ikterus eigentliche Cholesterinsteine gar nie beobachtet worden; stets, so auch in meinen zwei Fällen, handelt es sich um Bilirubinkalksteine, deren Cholesteringehalt ein ganz unbedeutender war. Viel wahrscheinlicher ist deshalb die Annahme, daß die durch den gesteigerten Blutzerfall bedingte Vermehrung von Gallenfarbstoff und Eiweißsubstanzen in der Galle lithiogen wirkt; eine Stütze dieser Auffassung bilden die Arbeiten Schades, welcher nachgewiesen hat, daß die Galle sowohl Bilirubinkalk wie Eiweißsubstanzen in einem bestimmten gegenseitigen Mengeverhältnis in Lösung halten kann, daß aber, wenn dieses Gleichgewicht gestört wird, das ausfallende Eiweiß den Bilirubinkalk mit sich reißt und umgekehrt.

Pseudogallensteinkoliken. Nun werden aber beim hämolytischen Ikterus auch Kolikanfälle mit Leberschwellung, Stuhlentfärbung, Bilirubinurie und Erscheinungen von Gallenintoxikation beobachtet, die von echten Steinanfällen klinisch nicht unterschieden werden können, ohne daß eine Lithiasis besteht; diese Pseudogallensteinkoliken haben mehrfach zu irrtümlichen Diagnosen und darauf basierenden operativen Eingriffen Anlaß gegeben; in diesen Fällen konnten dann weder in der Gallenblase, noch in den großen Gallenwegen Steine gefunden werden; nur der Befund besonders zäher und dickflüssiger Galle (de la boue biliaire) wurde erhoben. Eine Illustration dieser Verhältnisse bildet mein Fall Nr. 7; es ist naheliegend, auch für diese Anfälle den vermehrten Gallenfarbstoff- und Eiweißgehalt der Galle verantwortlich zu machen; schon aus dem Grunde, weil diese Pseudogallensteinkoliken nach allen klinischen Erfahrungen in einem direkten zeitlichen Zusammenhange mit hämolytischen Schüben stehen. Ich glaube, daß die alten Versuche von Stadelmann und Vossius, die zur Prüfung der Frage, ob das Hämoglobin die Muttersubstanz des Bilirubins sei, unternommen worden sind, die Entstehung dieser Pseudosteinanfälle unserem Verständnis näher bringen können. Stadelmann fand bei Gallenfisteltieren nach intravenöser Hämoglobininjektion innerhalb der ersten 4 bis 5 Stunden eine Abnahme der Gallenfarbstoffsekretion und stellte eine auffällig zähe Galle fest, die offenbar infolge dieser Konsistenzvermehrung nur mühsam abfließen konnte und sich deshalb in der Leber staute; erst später erfolgte dann eine ausgiebige Farbstoffausscheidung. Im Gegensatz zu diesen Versuchen trat nach intravenöser Bilirubininjektion (Vossius) keine Verzögerung der Gallensekretion ein. Diese Beobachtungen lassen es sehr plausibel erscheinen, daß nach hämolytischen Schüben sich eine sehr eiweißreiche viscöse Galle bildet, die zu Stauung in den Gallenwegen führen kann; hier mögen auch die Eppingerschen intracapillären Gallenthromben, die ebenfalls auf erhöhten Eiweißgehalt der Galle zurückzuführen sind und denen dieser Forscher ursprünglich eine viel generellere Bedeutung für die Ikterusentstehung zuschrieb, eine besondere Rolle spielen. Daß es sich bei diesen Anfällen tatsächlich um ein eigentliches mechanisches Hindernis handelt, beweisen die klinischen Symptome (Leberschwellung, Stuhlentfärbung, Bilirubinurie, Pruritus, Bradykardie).

---

in Gallensäuren umwandle. Dieser Auffassung widersprechen nun aber Thannhauser und seine Mitarbeiter, da sie durch erhöhte Cholesterindarreichung keine Mehrproduktion von Gallensäuren beobachten konnten; sie betrachten deshalb die Gallensäuren nicht als ein Endprodukt des intermediären Cholesterinabbaues.

Es ist leicht begreiflich, daß bei dieser klinischen Analogie eine sichere Differentialdiagnose zwischen echten und falschen Steinanfällen beim hämolytischen Ikterus eigentlich fast ein Ding der Unmöglichkeit ist. Für falsche Anfälle spricht, doch keineswegs absolut, ihr zeitliches Zusammenfallen mit hämolytischen Krisen; in meinem Falle 8 wurde die Diagnose Lithiasis durch die Palpation der vergrößerten Gallenblase ermöglicht.

6. Fieber.

Zu Zeiten schwerer hämolytischer Krisen stellt sich regelmäßig hohes Fieber ein; in Perioden vermehrter, aber nicht stürmischer Hämolyse werden protrahierte subfebrile Temperaturen, die in ihrem Charakter und in ihrer Hartnäckigkeit an die leichten Fieber der Tuberkulösen erinnern, beobachtet (vgl. meine Krankengeschichten Nr. 1, 2, 3, 4, 4 c, 7). Die Fieber beim hämolytischen Ikterus sind mit der Resorption von Zerfallsprodukten des in gesteigertem Maße untergehenden Blutes in Verbindung zu setzen; sie finden ihr Analogon in den Temperatursteigerungen bei größeren Blutergüssen in die Gewebe (z. B. bei der Hämophilie) und sind vielleicht wesensgleich mit den Fiebern bei anderen Blutkrankheiten, z. B. der perniziösen Anämie.

7. Verdauungsstörungen

spielen in der Symptomatologie des hämolytischen Ikterus keine wesentliche Rolle. Erwähnenswert ist der normale Ausfall der Desmoidprobe im Falle Nr. 8, der auf eine gute sekretorische Magenfunktion schließen läßt.

VIII. Beziehung zu andern pathologischen Zuständen.

Mißbildungen. Das Vorkommen von Prodontie mit „kontrahiertem" Kiefer bei der familiären Form des hämolytischen Ikterus wird in der Literatur mehrfach erwähnt; ich fand die Erscheinung sehr ausgesprochen bei einer meiner Patienten (Nr. 1). Freymann hat bei drei Geschwistern einen ausgesprochenen Turmschädel beobachtet.

Störungen der inneren Sekretion. Sehr interessant ist eine Mitteilung Freymanns aus der Rombergschen Klinik über Infantilismus bei zwei Geschwistern, einem 28jährigen Manne und einem 19jährigen Mädchen; beide wurden splenektomiert, worauf sich bei dem Manne die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickelten und bei dem Mädchen die Menses einstellten; der Uterus, der vor der Operation in seiner Größe demjenigen eines 8jährigen Mädchens gleichkam, hat nach einigen Monaten die Norm erreicht. Über die Kombination von hämolytischem Ikterus mit pluriglandulärer Insuffizienz hat schon früher Curschmann berichtet.

Morbus Basedowi. Chvostek erwähnt in seinem Werke über den Morbus Basedowi das gelegentliche Vorkommen von Ikterus unklarer Genese im Verlaufe dieser Krankheit. Eine einheitliche Entstehung dieser Komplikation ist nicht wahrscheinlich; in vielen der Fälle mögen schwere Zirkulationsstörungen, die auch die Leberfunktion in Mitleidenschaft ziehen, eine genetische Rolle spielen (cyanotischer Ikterus). Gewisse Angaben der Literatur, sowie eigene Beobachtungen lassen mich aber vermuten, daß der die Basedowsche Krankheit komplizierende Ikterus auch ein hämolytischer sein kann und daß — vielleicht

auf dem Boden der gemeinsamen degenerativen Konstitution — zwischen den beiden Krankheitszuständen gewisse Beziehungen bestehen. In diesem Sinne spricht eine meiner Krankengeschichten (Nr. 10); bei dieser Patientin sind hämolytischer Ikterus und die Symptome des Morbus Basedowi ungefähr zu gleicher Zeit aufgetreten. Bei einer anderen, ebenfalls psychopathischen Hämolytikerin (Nr. 12) habe ich Erscheinungen von Hyperthyreoidismus gesehen, die im Anschluß an Jodgebrauch aufgetreten sind (Protrusio bulb., Graefesches Zeichen, feinschlägiger Tremor der Hände, Tachykardie, große weiche Struma). Dazu kommen Mitteilungen von Mouriquand und Bouchut, die einen Milztumor besonders häufig bei den mit Ikterus komplizierten Basedowerkrankungen gesehen und bei einem dieser Patienten auch emotionellen Ikterus beobachtet haben. Auch eine Angabe Hoppe - Seylers, der in einem Falle von Ikterus bei Morbus Basedowi besonders hohe Werte für das Stuhlurobilin fand und ihn deshalb als Icterus polycholicus ansprach, kann zur Stütze meiner Annahme herangezogen werden.

Gicht. Nach Meulengracht, Mosse u. a. soll die Gicht eine häufige Komplikation des familiären hämolytischen Ikterus bilden; mit dieser Beobachtung wird der von Lichtwitz erbrachte Nachweis einer erheblichen Vermehrung der endogenen Harnsäure beim hämolytischen Ikterus in Verbindung gebracht. Bei meinen Patienten konnte ich Symptome von Gicht nie beobachten.

Ulcera cruris. Schon 1902 haben Barlow und Shaw (später Graf, Gänßlen) auf Beziehungen zwischen hämolytischem Ikterus und Beingeschwüren aufmerksam gemacht. Das gemeinsame Vorkommen beider pathologischer Zustände dürfte als ein zufälliges aufgefaßt werden. Nun läßt aber eine kasuistische Mitteilung neuesten Datums die Sache doch in einem anderen Licht erscheinen. Freymann hat bei den beiden schon erwähnten infantilen Geschwistern ebenfalls scharf konturierte Ulcera im Bereich des inneren Fußknöchels beobachtet, für die weder Varicen noch eine andere erkennbare Ursache (Wassermannsche Reaktion negativ) gefunden werden konnte; merkwürdigerweise sind nun diese sehr torpiden Ulcera in beiden Fällen kurz nach der Splenektomie vernarbt. Der Zufall hat mir in diesen Tagen ebenfalls einen analogen Fall in die Hände geführt:

Frl. A. Sch., 28jährig, leidet an einem hämolytischen Ikterus, welcher im Alter von 8 Jahren im Anschluß an eine Pneumonie manifest geworden ist. Seit dem 20. Altersjahre bestehen bei ihr im Bereich der Fußknöchel große, unregelmäßig kontruierte, scharfrandige, tiefe Beingeschwüre, die während diesen Jahren nur einmal nach einer Kur auf der Berner dermatologischen und medizinischen Klinik (Zinkleimverbände) für kurze Zeit sich geschlossen haben, seither aber wieder jeder Therapie trotzen; die Wassermannsche Reaktion ist negativ, Varicen bestehen nicht.

Aus allen diesen Beobachtungen muß nun doch entschieden auf Beziehungen dieser Geschwüre zum hämolytischen Ikterus geschlossen werden.

Lues und Tuberkulose. Besonders in der französischen Literatur ist der hereditären Lues für die Entstehung des familiären hämolytischen Ikterus eine besondere Bedeutung zugeschrieben worden; diese Angaben sind aber nicht bestätigt worden; auch in meinem Material fehlt klinisch und serologisch jeder Anhaltspunkt dafür (die Wassermannsche Reaktion fiel bei allen meinen Patienten negativ aus). Das gleiche gilt von der Tuberkulose. Dagegen können

selbstverständlich Syphilis und Tuberkulose wie jede andere Infektionskrankheit zu symptomatischem hämolytischem Ikterus führen.

IX. Pathologische Anatomie.

Milz. Alle Autoren, die das histologische Bild der Milz beschreiben (Minkowski, Guizetti, Vaquez et Giroix, Eppinger, Naegeli, Meulengracht, Brulé) erwähnen ihren ganz ungewöhnlichen Blutreichtum; das Parenchym ist derart prall mit Blut gefüllt, daß es nach Eppinger direkt schwer fällt, die Struktur des Organes noch zu erkennen. Vaquez und Giroix sprechen von einer „congéstion surtout marquée au niveau des cordons de Billroth"; die nämlichen Autoren fanden auch die Milzsinus ein wenig erweitert, während sonst übereinstimmend berichtet wird, daß die Sinus durch den strotzenden Blutreichtum der perisinusalen Pulpa komprimiert, wie erdrosselt, erscheinen. Makrophagie in den Sinusendothelien wurde durch Vaquez und Giroix beobachtet. Von einer leichten Bindegewebsvermehrung spricht Guizetti, doch wird dieser Befund von anderer Seite nicht bestätigt; Naegeli hebt im Gegenteil das Fehlen einer Bindegewebszunahme ausdrücklich hervor. Eisen wird in der Milz nur in auffällig geringen Mengen gefunden (in Monocyten und Sinusendothelien durch Naegeli). Auch Eppinger fand mit den üblichen Methoden (Perlsche Reaktion) nur unbedeutende Hämosiderosis in der Milz; erst als er sich der Turnbullblaureaktion bediente, konnte er beträchtliche Mengen Eisen nachweisen, das teils intra-, teils intercellulär gelegen war. Entgegen der großen Einheitlichkeit in der Beschreibung des pathologisch-anatomischen Milzbefundes wird seine Bedeutung sehr verschieden beurteilt. Meulengracht sieht darin den Ausdruck der Hyperaktivität und der gesteigerten hämolytischen Funktion, die oben erwähnten französischen Autoren finden die Organveränderungen als nicht ausreichend, um daraus Schlüsse für eine primäre Hypersplenie zu ziehen.

Leber. Mehr Eisen als in der Milz wird in der Leber gefunden; Eppinger fand es fast ausschließlich in den Sternzellen, die ihm vermehrt und vergrößert erschienen und die mehrfach Erythrocytentrümmer enthielten. Leberparenchym und Gallenwege werden übereinstimmend als normal angegeben. Eine Ausnahme bildet ein Befund Eppingers, der in einem Falle Veränderungen in der Leber fand, die einer beginnenden Cirrhose entsprechen. Auch in meinem Falle 8 wurde an einem exzidierten Leberstückchen eine beginnende Cirrhose festgestellt; doch fehlten Zeichen einer typischen Hanotschen Cirrhose vollständig. Eppinger fand in den Gallencapillaren Gallenthromben mit Einrissen in der Capillarwand ; doch bei weitem nicht in dem Maße wie etwa bei Vergiftung mit Toluylendiamin, Phosphor und Pilzgiften, und nicht ausreichend, um damit den Ikterus erklären zu können. Meulengracht erwähnt ausdrücklich, daß auch die mikroskopische Untersuchung der feineren Gallenwege keine entzündlichen Veränderungen ergeben habe, was besonders im Hinblick auf die Einwände Naunyns gegen das Vorkommen des hämolytischen Ikterus von Interesse ist.

X. Die Pathogenese des hämolytischen Ikterus.

Schon die alten Ärzte haben vom hepatogenen Ikterus (a vitio hepatis) eine hämatogene Form (a causa solutiva sanguinis) grundsätzlich abgetrennt.

Der vor 100 Jahren von Brechet erbrachte exakte Nachweis der Abstammung des Gallenpigmentes vom Blute[1]), dann die Untersuchungen von Virchow, Langhans und Quincke über den Hämatoidingehalt[2]) alter Blutungsherde, die eine lokale anhepatische Gallenpigmentbildung feststellten, waren geeignet, den alten Begriff des hämatogenen Ikterus zu stützen. Erst die bekannten, sehr eindrucksvollen Experimente von Naunyn und Minkowski an entleberten Vögeln, die zum Resultate führten: ohne Leber kein Ikterus, haben dem anhepatogenen Ikterus, allerdings, wie wir sehen werden, nur vorübergehend den Boden entzogen. Später haben dann klinische Beobachtungen, welche bei gewissen Gelbsuchtsformen einerseits die engen Beziehungen zwischen pathologischem Blutzerfall und Auftreten der Gelbsucht erkennen ließen und anderseits weder für eine Erkrankung der Leber noch für ein Hindernis in den Gallenwegen irgendwelche Anhaltspunkte boten, den hämatogenen Ikterus, der in der Folgezeit als hämolytischer genauer umschrieben wurde, wieder zu Ehren gebracht. Den Ausgangspunkt für die erneute Diskussion der alten Streitfrage bildeten bekanntlich die Mitteilungen Minkowskis am 18. deutschen Kongreß für innere Medizin (1900) über eine hereditäre Form des chronischen acholurischen Ikterus mit Splenomegalie, die er bei acht Gliedern einer Familie in drei Generationen beobachtet hatte. Allerdings sind analoge Beobachtungen schon früher beschrieben worden (Murchison 1885, Wilson 1890 und 1893, Finlayson 1899); der besondere Wert der Minkowskischen Publikation lag aber darin, daß er eine befriedigende Erklärung der Affektion zu geben vermochte, indem er sie auf einen durch primäre Milzerkrankung bedingten pathologischen Blutzerfall (Nierensiderosis!) zurückführte; da einer seiner Patienten einer interkurrenten Erkrankung erlegen war, so konnte er autoptisch den Nachweis der Intaktheit der Leber erbringen. Seither sind unsere Kenntnisse über den hämolytischen Ikterus durch die Arbeiten besonders der französischen Schulen von Chauffard und Widal, dann durch Hijmans v. d. Bergh, Eppinger, Lepehne, Meulengracht u. v. a. wesentlich vertieft und erweitert worden, so daß wir heute ein nach verschiedenen Richtungen abgeklärtes Bild des klinischen Verhaltens der Affektion besitzen. Dagegen sind wir von einer einheitlichen Beurteilung der Pathogenese des Leidens noch weit entfernt. Zwei Grundfragen besonders harren noch der endgültigen Klärung, einmal das Problem der anhepatischen Gallenfarbstoffbildung und der Ikterusgenese bei hämolytischen Prozessen, dann die Frage nach den Ursachen des pathologischen Blutzerfalles.

Die anhepatische Gallenfarbstoffbildung.

Durch die schon erwähnten Untersuchungen von Virchow, Langhans, Quincke, dann durch den hauptsächlich von französischen Autoren erbrachten Nachweis des fast regelmäßigen Vorkommens von Bilirubin und Urobilin in hämorrhagischen Ergüssen (Froin, Guillain und Troisier) steht das Vorkommen einer anhepatischen Bilirubinbildung fest. Sie findet zudem ihre Bestätigung in den Experimenten Leschkes, der rote Blutkörperchen intra-

[1]) Galen hat übrigens schon diesen Ursprung des Gallenfarbstoffes vermutet, indem er schrieb: videmus etiam sanguinem in bilem verti.

[2]) Jaffe hat die Identität des Hämatoidins mit dem Bilirubin nachgewiesen.

lumbal injizierte und nach 2—3 Tagen im Liquor cerebrospinalis Bilirubin nachweisen konnte; ferner in einer Beobachtung von Jones, der Bilirubin in den Armgefäßen eines Hämoglobinurikers fand, nachdem er durch starkes Abbinden des Armes lokale Hämolyse erzeugt hatte.

Daß die Menge dieses anhepatisch gebildeten Bilirubins eine ganz beträchtliche sein kann, hat Hijmans v. d. Bergh gezeigt, der in einer Hämathrosflüssigkeit 3 mg, in einem hämorrhagischen Pleuraexsudat von 3 Litern sogar 100 mg Bilirubin fand; um diese Zahlen ins richtige Licht zu setzen, soll erwähnt werden, daß der Bilirubingehalt des Inhaltes einer normalen Gallenblase vom gleichen Autor auf 12—40 mg Bilirubin berechnet wird.

Im Gegensatz zu den experimentellen Ergebnissen von Naunyn und Minkowski stehen diejenigen der Amerikaner Whipple und Hooper, die durch Blutgifte, sowie durch Injektion lackfarbenen Blutes eine Hyperbilirubinämie trotz Ausschaltung der Leber erzeugen konnten. In gleichem Sinne sprachen die Untersuchungen der Aschoffschüler Mc Nee und Lepehne, welche die Bedeutung des retikuloendothelialen Stoffwechselapparates (Kupffersche Sternzellen der Leber, Pulpa-, Reticulum- und Sinusendothelzellen der Milz, Endothelzellen des Knochenmarkes und der sog. roten Lymphdrüsen) für den Blutabbau und die Bilirubinbildung zeigten und nachweisen konnten, daß die hämolytisch-ikterogene Wirkung des Toluylendiamins aufgehoben werden kann, wenn dieser Zellapparat vorher durch intravenöse Eisen- oder Kollargolinjektionen blockiert und damit funktionell ausgeschaltet wird[1]). Nach dieser Lehre sind die Milz und die Kupfferschen Sternzellen, die gewissermaßen als in die Leber versprengtes Milzgewebe aufzufassen wären, die Hauptbildungsstätte des Gallenpigmentes. Für die besondere Rolle der Milz im Blutabbau und in der Bilirubinbildung spricht auch die bekannte Feststellung Puglieses, der den Farbstoffgehalt der Fistelgalle nach Splenektomie um die Hälfte zurückgehen sah. Eppinger konnte diese Versuche bestätigen und Banti, sowie Joannovicz haben gezeigt, daß der Ikterus nach Toluylendiaminvergiftung bei splenektomierten Tieren ausbleibt. Ernst und Szappanios haben nachgewiesen, daß die überlebende Milz, die mit defibriniertem, gelöstes Hämoglobin enthaltendem Blute künstlich durchströmt wird, Bilirubin in ansehnlicher Menge bildet. Einen absoluten Beweis für die bilirubinbildende Funktion der Milz stellen die Beobachtungen von Hijmans v. d. Bergh, Naegeli, Katznelson und Gänßlen dar, die bei hämolytischem Ikterus und perniziöser Anämie mehr Bilirubin in der Milzvene als im peripheren Venenblute fanden[2]). So bestimmte Gänßlen in einem Falle im Armvenenblut 0,00636 mg Bilirubin auf 0,5 ccm Serum, im Blute der Milzvene pfortaderwärts (nach Einmündung anderer Venen) 0,011 mg, im Blute der Milzvene am Milzhilus aber 0,029 mg! Rosenthal stellte bei einem hämolytischen Ikterus nach Adrenalininjektion vermehrtes Blutbilirubin und Verkleinerung der Milzschwellung fest.

---

[1]) In neuester Zeit macht sich nun allerdings eine starke Tendenz geltend, welche dem retikuloendothelialen Apparat entgegen der Auffassung der Aschoffschen Schule nur eine untergeordnete Rolle in der Bilirubinbildung zuschreibt (Bieling und Isaac, Rosenthal und Fischer, Schilling, Herxheimer, Minkowski).

[2]) Ich hatte unterdessen Gelegenheit, die gleiche Feststellung zu machen anläßlich der Splenektomie bei einem hämolytischen Ikterus (Chirurg. Universitäts-Klinik). Anmerkung bei der Korrektur.

Damit ist der Beweis einer anhepatischen Bilirubinbildung, bei der wahrscheinlich der gesamte retikuloendotheliale Apparat, sicher aber die Milz eine wichtige Rolle spielt, und die bei gewissen pathologischen Zuständen, wie z. B. beim hämolytischen Ikterus eine quantitativ ausgiebige sein kann, erbracht. Dagegen ist uns noch unbekannt, ob die extrahepatische Bilirubinbildung in pathologischen Fällen zur Entstehung eines Gewebsikterus ausreicht oder ob auch beim hämolytischen Ikterus der Hauptteil des in gesteigertem Maße zugrunde gehenden Blutes in der Leber zu Pigment umgewandelt wird; feststeht vorläufig nur, daß die extrahepatische Gallenfarbstoffbildung zu Hyperbilirubinämie führen kann.

Der Mechanismus der Ikterusgenese bei pathologischem Blutzerfall ist noch unklar; denn es ist nicht ohne weiteres erklärlich, warum das im Übermaß gebildete Gallenpigment nicht vollständig durch die Leber ausgeschieden wird. Lepehne und auch Brulé nehmen an, daß beim hämolytischen Ikterus und verwandten Zuständen auch die gesunde Leber den durch die gesteigerte extrahepatische Pigmentbildung an sie gestellten sekretorischen Anforderungen nur ungenügend nachzukommen vermöge und daß damit ein Teil des Gallenfarbstoffes im Blute zurückbleibe. Auch Eppinger glaubt, daß ein Teil des durch die Kupfferschen Sternzellen — in diese verlegt er hauptsächlich die Pigmentbildung — im Übermaß gelieferten Bilirubins den sekretorischen Leberzellen entschlüpfe. Hijmans v. d. Bergh setzt, wie früher von anderen Gesichtspunkten ausgehend auch Géraudel, eine topisch getrennte Bilirubinbildung und Bilirubinausscheidung voraus und nimmt an, daß sowohl das anhepatisch, wie auch das in der Leber selbst gebildete Pigment zuerst ins Blut abgegeben und dann erst auf dem Blutwege den sezernierenden Leberzellen zugeführt werde; in Analogie zur Glykämie beim Diabetes vermutet er, daß wie die Niere den ihr im Blute zuströmenden Zucker, so scheide auch die Leber das ihr vom Blute angebotene Bilirubin nicht quantitativ aus.

Die Auffassung Hijmans v. d. Berghs scheint mir den tatsächlichen Verhältnissen am besten gerecht zu werden; einmal wird durch die Annahme einer nicht quantitativen Ausscheidung des Blutbilirubins die physiologische Bilirubinämie erklärt; sie erheischt zudem für die Erklärung des hämolytisch bedingten Ikterus nicht die Voraussetzung einer gestörten Leberzellfunktion (Minkowski, Bittdorf), für die wir gar keine Anhaltspunkte haben und die bei dem bis ins hohe Alter benignen Krankheitsverlauf auch ganz unwahrscheinlich ist. Beim mechanischen Ikterus würde nach dieser Annahme im Blute Bilirubin kreisen, das die sezernierenden Leberzellen schon passiert hat, das dann infolge Stauung mit anderen Gallenbestandteilen (Gallensäuren, Cholesterin) aus den Gallenwegen wieder ins Blut rückresorbiert wurde; die direkte Diazoreaktion dieses Blutes entspricht deshalb derjenigen einer Lösung von Galle; beim hämolytischen Ikterus, wie bei der physiologischen Bilirubinämie dagegen fände sich im Blute nur Bilirubin, das die sezernierenden Leberzellen noch nicht passiert hat und das bei Abwesenheit von Gallensäuren und Cholesterin die indirekte Diazoreaktion gibt wie eine Lösung reinen Bilirubins.

Die Ursachen des pathologischen Blutzerfalls.

Als letzte Frage erhebt sich diejenige nach der Ursache des pathologischen Blutzerfalls bei hämolytischen Prozessen. Widal hat mit Recht auf die

„pluralité des causes de l'ictère hémolytique" hingewiesen; so sind uns eine Reihe bakterieller und chemischer Gifte als auslösendes Moment eines pathologischen Blutzerfalles und damit eines symptomatischen hämolytischen Ikterus bekannt. Für den konstitutionellen hämolytischen Ikterus dagegen liegen die Verhältnisse nicht so einfach, weshalb sich hier eine Reihe von Theorien gegenüberstehen.

Splenogene Theorie. Verschiedene, zum Teil sehr verführerische Argumente lassen sich für eine ausschlaggebende ursächliche Bedeutung der Milz anführen: einmal der unverkennbare Erfolg der Splenektomie (Verschwinden des Ikterus und der Anämie); dann der Nachweis ihrer Erythrocyten abbauenden (Frey) und bilirubinbildenden Funktion[1]); vom humoralpathologischen Standpunkte aus läßt sich diese Theorie besonders durch Untersuchungen von Nolf, Ebnöther, Bieling und Isaac stützen. Nolf fand, im Gegensatz zu anderen Organextrakten mit Ausnahme der Lungen, eine sehr ausgesprochene, streng spezifische autohämolytische Eigenschaft des Hundemilzsaftes. Ebnöther hat eine hormonale aktivierende Wirkung der Milz auf die hämolytische Leberfunktion nachweisen können. Bieling und Isaac haben in interessanten Tierversuchen gezeigt, daß nach Injektion von schon fertigem Hämolysin die durch dasselbe ausgelöste Hämolyse weder der Zeit noch der Stärke nach verändert wird, wenn vorher die Milz entfernt und die Retikuloendothelien blockiert werden; daß dagegen die intakte Funktion von Milz und Retikuloendothelien eine notwendige Voraussetzung ist, wenn der Körper selbst ein hämolytisches Gift vom Typus der Hämolysine bilden muß.

Für eine primäre Hypersplenie sind nach Minkowski auch Gilbert, Banti, Kahn, Eppinger und Meulengracht, in einem gewissen Sinne auch Chauffard eingetreten. Chauffard, der wie die Widalsche Schule (Brulé) in der Wirkung der hämolytischen Autoantikörper die eigentliche Ursache der Krankheit sieht, räumt der Milz eine primäre Rolle nur im Sinne der Hämolysinbildung ein. Eppinger vertritt, im Gegensatz zu diesem humoralen, einen rein cellulären Standpunkt, indem er der Milz in Anlehnung an die Weidenreichschen Anschauungen eine pathologisch gesteigerte phagocytäre und „erythrocytenandauende" Wirkung zuschreibt. Gegen die splenogene Theorie ist nun aber anzuführen, daß Resistenzverminderung und Mikrocytose nach der Splenektomie bestehen bleiben und Rezidive beobachtet worden sind; die Vertreter der splenogenen Theorie erklären diese Erscheinungen zwar mit dem vikariierenden Eintreten von Nebenmilzen oder anderen Teilen des retikuloendothelialen Apparates. Die Persistenz von Mikrocytose und Resistenzverminderung nach der Milzentfernung läßt sich aber viel einfacher durch die Annahme erklären, daß

der hämolytische Ikterus eine primäre Blutkrankheit

ist; die konstitutionell minderwertigen Erythrocyten, die durch ihre abnorme Kleinheit auch morphologisch stigmatisiert sind, besitzen wie in vitro gegen hypotonische Kochsalzlösungen, so auch in vivo gegen die physiologische Abbaufunktion der Milz eine verminderte Widerstandskraft, so daß sie rascher und in größerem Umfange als normale Blutkörperchen zugrunde gehen. Versuche, die E. Frey über die Blutkörperchen zerstörende Tätigkeit der Milz

[1]) Bei meinem Falle 8 stellte sich auf eine Reizbestrahlung der Milz eine starke Intensitätsvermehrung des Ikterus ein!

gemacht hat, lassen eine solche Anschauungsweise durchaus gerechtfertigt erscheinen; Frey hat nämlich durch vergleichende Zählungen der Erythrocyten aus Milz- und Ohrvene und Arterien nachgewiesen, daß die Blutkörperchen zerstörende Funktion der Milz quantitativ zunimmt, wenn durch Blutgifte (Äther) die Resistenz der Erythrocyten eine Herabsetzung erfährt, daß sie aber fast oder ganz aufgehoben wird, wenn die Resistenz der roten Blutkörperchen durch Phenylhydrazin, das bekanntlich Pachydermie bewirkt, erhöht wird. Nun ist es nach allgemein-pathologischen Erfahrungen auch sehr wohl denkbar, daß durch die dauernd erhöhte funktionelle Inanspruchnahme der Milz sich sekundär eine Hyperplasie dieses Organes und damit eine pathologische Steigerung ihrer Erythrocyten zerstörenden Tätigkeit entwickelt. Die Erfolge der Splenektomie lassen sich auch mit dieser Theorie, die als primäre Ursache des hämolytischen Ikterus eine konstitutionelle Minderwertigkeit der Erythrocyten annimmt, unschwer vereinbaren: durch die Entfernung der Milz werden die Zerstörungsmöglichkeiten und -gelegenheiten dieser besonders empfindlichen Erythrocyten stark reduziert, so daß der Blutzerfall nicht oder nur unbedeutend das physiologische Maß übersteigt. Rezidive des Leidens sind auf einen besonders weitgehenden vikariierenden Ersatz der Milzfunktion durch andere Organe (Sternzellen der Leber, Lymphdrüsen?) zurückzuführen.

Die Bedeutung der Hämolysine und Hämagglutinine für den hämolytischen Ikterus.

Hämolysine. Die Frage, ob und in welchem Umfange bei den hämolytischen Erkrankungen Hämolysine von Antikörpercharakter eine Rolle spielen, ist von verschiedenen Autoren geprüft worden, hat aber eine einheitliche Beantwortung bis heute nicht gefunden; am wenigsten geklärt sind diese Verhältnisse gerade für die familiäre Form des hämolytischen Ikterus, was mich veranlaßte, diese Frage bei meinen Untersuchungen besonders zu berücksichtigen.

Aus experimentellen Untersuchungen über die Hämolyse ist bekannt, daß die Affinität zwischen Erythrocyt und Antikörper (Hämolysin oder Sensibilisin) eine sehr große ist, daß aber die Bindung Erythrocyt-Sensibilisin eine reversible bleibt, solange kein Komplement sich zu ihr gesellt; vom Momente an, wo zu dieser Bindung aber noch Komplement tritt, wird sie irreversibel. Als Antigen wirkt bei der spezifischen Hämolyse offenbar die (lipoidhaltige) Erythrocytenmembran resp. ihr Stroma; denn auch noch an das entfärbte und von Hämoglobin befreite Stroma bindet sich der Antikörper; nach Meyerstein haben fast alle Hämolytica enge physikalisch-chemische Beziehungen zu den Lipoiden. Bergel sieht im Hämolysin eine spezifisch aktive Lipase, die das Lipoid (wahrscheinlich das Lecithin der Erythrocytenmembran) angreift; er läßt es dahingestellt, ob die durch diese Bindung verursachte Strukturveränderung der Membran Anlaß zu der Hämolyse gibt oder ob erst Spaltungsprodukte des Membran- und Stromalipoides (Fettsäuren?) diese bedingen. Auf alle Fälle darf der spezifische Vorgang, den die Bindung des Antigens (Erythrocyt) mit dem Antikörper (Hämolysin) unter Komplementzutritt darstellt, mit der Hämolyse nicht identifiziert werden und es muß festgehalten werden, daß der Austritt des Hämoglobins aus der Blutzelle eine rein sekundäre Erscheinung ist, die überdies nach Nolf nicht einmal bei allen Tierarten einzutreten brauchte; so erfolgt z. B. beim Pferde dieser Hämoglobinaustritt nicht.

Isolysine sind beim Menschen durch Landsteiner, Moß u. a. häufig nachgewiesen worden und müssen als ein physiologischer Blutbestandteil angesehen werden; Moß fand sie bei Gesunden und Kranken bei ungefähr 25% der Untersuchten; ihr Vorkommen beim gleichen Individuum ist aber im Gegensatz zum Verhalten der Isoagglutinine ein höchst unkonstantes.

Ehrlich und Morgenroth versuchten in berühmt gewordenen Experimenten an Ziegen den Nachweis der Autolysinbildung zu erbringen; sie konnten aber nur Isolysine nachweisen. Der nicht geglückte Nachweis von Autolysinen darf nun aber nicht ohne weiteres als ein Beweis gegen ihre Existenz aufgefaßt werden. Einmal ist zu bedenken, daß die spezifische Hämolyse einen außerordentlich komplexen Vorgang darstellt, bei dessen Zustandekommen die Mengeverhältnisse der verschiedenen dabei beteiligten Faktoren eine ausschlaggebende Rolle spielen; dann muß mit der Anwesenheit antagonistischer und perturbatorischer Substanzen im untersuchten Serum gerechnet werden. Zudem hat Nolf darauf hingewiesen, daß das Blutplasma eigentlich ein höchst ungeeignetes Milieu zum Autolysinnachweis ist, weil die Hämolysine sich zufolge ihrer starken Affinität meistens sofort an die Erythrocyten binden, wenn sie ins Blut gelangen. Neuerdings berichtet Lüdke, daß ihm beim Hunde der Nachweis von Autolysinen doch gelungen sei. Einen indirekten Beweis für die Bildung von Autolysinen im Tierkörper bilden Versuche, die Hulot und Ramon angestellt haben; diese Autoren machten bei zwei Kaninchenserien wiederholte Aderlässe; bei Serie 2 wurde das entzogene Blut jeweils sofort wieder subcutan injiziert, bei Serie 1 nicht; das Resultat war eine nur leichte Anämie bei Serie 1, eine viel ausgesprochenere bei Serie 2; das merkwürdige Ergebnis kann nicht anders gedeutet werden, als durch die Annahme einer Bildung von Autolysinen bei Serie 2, der dann aber nicht nur das subcutan injizierte Eigenblut, sondern auch ein Teil des strömenden Blutes zum Opfer gefallen sein muß; die Autoren haben dann weiter einzelnen Tieren beider Serien etwas Blut eines normalen Kaninchens unter die Ohrhaut injiziert und konnten sich nun überzeugen, daß die injizierten Erythrocyten bei den Kaninchen der zweiten Serie sehr rasch zerstört wurden, während sie nach der gleichen Zeitspanne sich bei der ersten Serie noch unversehrt fanden. In ähnlichen Versuchen ist Hijmans v. d. Bergh zu gleichsinnigen Resultaten gelangt. Die Experimente von Hulot und Ramon haben übrigens auch in der menschlichen Pathologie ein Analogon: Michaelis, Tauber, Kober berichten über Beobachtungen, bei denen allen sich einige Tage nach einer massiven intraperitonealen Blutung ein einmaliger Anfall von starker Hämoglobinurie einstellte; es muß angenommen werden, daß hier die zum Abbau des großen Hämatoms bestimmte Autolysinproduktion derart über das Ziel hinausschoß, daß es sogar zu einer massiven intravaskulären Hämolyse kam.

Die hier angeführten Beobachtungen, sowie die Tatsache des Nachweises von Autolysinen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, lassen keinen Zweifel übrig, daß der menschliche und tierische Organismus die Fähigkeit hat, Antikörper gegen seine eigenen Blutkörperchen zu bilden.

Vorgängig meinen eigenen Befunden sollen hier die Resultate des Hämolysinnachweises angeführt werden, welche von verschiedenen Autoren mit verschiedener Technik beim hämolytischen Ikterus erzielt worden sind.

Schon den ersten Untersuchern (Widal et Philibert) ist aufgefallen, daß die Erythrocyten von Patienten mit hämolytischem Ikterus sowohl im eigenen Serum wie in demjenigen anderer Fälle von hämolytischem Ikterus intakt blieben, daß sie dagegen in gewissen Phasen der Krankheit, besonders zur Zeit von Verschlimmerungen, durch irgendein normales menschliches Serum gelöst werden konnten; ähnliche Beobachtungen haben Hijmans v. d. Bergh, v. Stejskal, Guillain und Troisier und Mosse gemacht. Der Donath-Landsteinersche Versuch fiel bei allen Untersuchungen Widals negativ aus. v. Stejskal hat auch nachgewiesen, daß unter aseptischen Kautelen entnommenes und streng steril aufbewahrtes Blut noch nach 8 Tagen keine autolytischen Erscheinungen zeigt, daß aber Blut von Kranken mit hämolytischem Ikterus in Phasen der Krankheitsverschlimmerung schon nach kurzer Zeit Autolyse aufweist, auch ohne Zusatz von Normalserum; auch einen hämolysehemmenden Einfluß des Hämolytikerserums hat v. Stejskal schon beobachtet, ohne ihn aber besonders zu werten, da er darin eine allgemeine Wirkung ikterischer Sera zu sehen glaubte. Roth hat weder Autolysine, noch hämolysehemmende Eigenschaften des Hämolytikerserums nachweisen können. Von besonderem Interesse sind die Befunde Lüdkes, der bei einem Fall von erworbenem (Wassermannreaktion +) und einem Fall von familiärem hämolytischem Ikterus zur Zeit einer hämolytischen Krise Autolysine feststellen konnte; auch der Donath-Landsteinersche Versuch fiel positiv aus; außerhalb der Krisen war dieser Nachweis nicht möglich. Bei beiden Fällen konnte zur Zeit des Autolysinnachweises auch eine Hämoglobinurie festgestellt werden; es liegt bei diesem Befund nahe anzunehmen, daß es sich bei beiden Kranken um eine paroxysmale Hämoglobinurie gehandelt habe. Gegen eine solche Auffassung spricht allerdings die von Lüdke ausdrücklich betonte osmotische Resistenzverminderung der Erythrocyten, sowie die Tatsache, daß außerhalb der Krisen Autolysine nicht nachweisbar waren. Lüdke erklärt das nur zeitweilige Auftreten der Hämolysine damit, daß in der Zwischenzeit die Antilysinproduktion überwiege oder daß die Lysinkonzentration unter der Schwelle der Nachweisbarkeit bleibe. Auch Isolysine hat Lüdke beim hämolytischen Ikterus gefunden. Beckmann konnte bei einem familiären hämolytischen Ikterus ein Auto-, aber kein Isolysin feststellen, bei einem Patienten mit der erworbenen Form des Leidens dagegen beide. Da die lytische Wirkung nach Inaktivieren des Serums ausblieb, um nach Zusatz frischen Serums (Komplement) wieder aufzutreten, so schließt Beckmann, daß es sich um ein echtes Lysin handeln müsse. Beachtung verdient bei diesen Untersuchungen der Befund, daß hier, wo Lysine im Serum nachweisbar waren, eine Lyse der Patientenerythrocyten durch Normalserum nicht eintrat. Es zeigt sich hier ein direkt umgekehrtes Verhalten gegenüber den Beobachtungen von Widal und Philibert.

Wichtige Untersuchungen zur Hämolysinfrage verdanken wir der Schule Chauffards (Guillain und Troisier). Einmal habe diese Autoren dem hämolytischen Ikterus den Hämolysinikterus an die Seite gestellt: beim ersteren fanden sie keine Lysine, dagegen hämolysehemmende Eigenschaften, zudem neben der osmotischen Resistenzverminderung der Erythrocyten auch eine solche gegen aktives Normalserum, nicht aber gegen inaktiviertes. Beim Hämolysinikterus dagegen konnten wohl Lysine im Blut, aber keine Verminderung

der Resistenz der roten Blutkörperchen gegen osmotische Einflüsse und Normalserum nachgewiesen werden. Sie zogen aus diesem entgegengesetzten Verhalten den Schluß, daß beim Hämolysinikterus die Hämolysine frei im Blute zirkulieren, daß sie aber beim hämolytischen Ikterus an die Erythrocyten gebunden seien; durch diese Bindung würden die roten Blutkörperchen sensibilisiert, so daß sie in der Folge von aktivem Normalserum (Komplement) aufgelöst werden können; durch diese Sensibilisierung würden die Erythrocyten auch gegen osmotische Einflüsse vermindert resistent, während die nicht sensibilisierten Erythrocyten beim Hämolysinikterus, bei dem das Lysin frei im Blute zirkuliert, diese Resistenzverminderung nicht zeigten[1]). Zur Nachprüfung ihrer Auffassung haben die Autoren eingehende Untersuchungen an hämorrhagischen Ergüssen gemacht (Hämatothorax, Meningealblutungen, subcutane Hämatome); dabei konnten sie zeigen, daß die Erythrocyten in diesen Extravasaten in der ersten, allerdings kurzen Zeit nach der Blutung normale Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösungen und Normalserum aufwiesen und daß in dieser Phase auch mehrfach Hämolysine in der hämorrhagischen Flüssigkeit zu finden waren; nach wenigen Tagen erwiesen sich dann die Erythrocyten als vermindert resistent gegen hypotonische Kochsalzlösungen und Normalserum, dagegen waren die Hämolysine aus der hämorrhagischen Flüssigkeit verschwunden. Diese Befunde sind von anderen französischen Autoren bestätigt worden (Widal et Joltrain, Follet et Chevrel, Guillain et Laroche u. a.).

Da die untersuchten hämorrhagischen Flüssigkeiten zudem Hämoglobin, Bilirubin und Urobilin enthielten, so haben die französischen Autoren in zweifellos bestechender Beweisführung diese zerfallenden Blutextravasate als lokalen hämolytischen Ikterus der allgemeinen gleichnamigen Erkrankung an die Seite gestellt, wobei die erste Phase des lokalen hämolytischen Ikterus (Erythrocyten nicht fragil, Lysine frei in der Flüssigkeit) dem Hämolysinikterus entsprechen würde, die zweite Phase aber (Erythrocyten hyporesistent, keine Lysine in der Flüssigkeit) dem hämolytischen Ikterus.

Meine Hämolysinversuche.

Die von mir verwendete Technik ist im ersten Abschnitt meiner Arbeit beschrieben worden. Ich verweise im übrigen auf meine Versuchsprotokolle bei den Krankengeschichten.

1. Autolysine konnten in keinem Falle gefunden werden.

2. Ein Isolysin wurde nur einmal nachgewiesen im Zeitpunkt einer Exacerbation des hämolytischen Prozesses (Fall 8); bei einer Nachuntersuchung nach 15 Monaten (im Stadium der Remission) fehlte das Isolysin, dagegen war jetzt eine ausgesprochene hämolysehemmende Eigenschaft des Serums nachweisbar, die bei der ersten Untersuchung nicht bestanden hatte.

---

[1]) Als Beweis für die Richtigkeit dieser Annahmen erwähnen die Autoren die Versuche von Troisier und Laroche, die fanden, daß die künstliche Sensibilisierung normaler Erythrocyten dieselben gegen Kochsalzlösung vermindert resistent mache. Ohne an der Richtigkeit dieses Nachweises zu zweifeln, möchte ich betonen, daß ich die Resistenzverminderung bei der familiären Form des hämolytischen Ikterus nicht auf die Sensibilisierung der Erythrocyten zurückführe, sondern sie, wie schon betont, als primär vorhanden voraussetze.

3. Eine hämolysehemmende Wirkung des Hämolytikerserums von wechselnder Intensität habe ich in der Mehrzahl der Fälle feststellen können (Nr. 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12). Ich halte diesen Nachweis von hämolysehemmenden Substanzen im Hämolytikerblute deshalb für besonders wichtig, weil er indirekt auf die Anwesenheit von Autolysinen schließen läßt.

4. In einer Reihe von Fällen kam es zu einer partiellen oder totalen Hämolyse, wenn zu den Hämolytikererythrocyten aktives Normalserum gebracht wurde (Nr. 1, 3, 10, 11, 12). Ich sehe in dem Ausfall dieser Versuche in Übereinstimmung mit Guillain und Troisier ebenfalls einen indirekten Autolysinnachweis, indem ich annehme, daß diese Hämolytikererythrocyten durch ein Autolysin sensibilisiert waren und daß das zugefügte, die Hämolyse auslösende Normalserum als Komplement wirkte[1]; tatsächlich ergaben Kontrollversuche (Nr. 10, 11, 12), daß das nämliche, aber inaktivierte Normalserum keine Hämolyse bewirkte (nur in Fall Nr. 11 trat nach sehr langem Kontakt dann noch Hämolyse ein, die ich aber wegen der starken Serumverdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung als eine toxisch bedingte betrachte). Der Ausfall dieser Kontrollen mit inaktiviertem Serum beweist zudem den spezifischen Antikörpercharakter dieser an die Erythrocyten gebundenen Hämolysine.

In mehreren meiner Versuche tritt eine lytische Wirkung des Normalserums auf die Hämolytikerblutkörperchen nicht in Erscheinung; wenn sich nachträglich, oft erst nach mehreren Tagen, auch in diesen Versuchsröhrchen noch Hämolyse einstellte (meist später oder zu gleicher Zeit wie in den Röhrchen, die nur eine Aufschwemmung der Erythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung ohne Serumzusatz enthielten), so ist diese Lyse als eine chemische aufzufassen, da ja nur mit physiologischer Kochsalzlösung stark verdünntes Serum zu den Versuchen verwendet wurde und da, wie bekannt, auch normalresistente Erythrocyten bei langem Kontakt mit physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst werden.

An meinen Versuchen, sowie an den oben zitierten anderer Untersucher fällt ganz besonders die große Inkonstanz der Resultate auf, die das eine Mal freie Hämolysine im Blut, das andere Mal sensibilisierte Erythrocyten ergeben, ein drittes Mal aber weder das eine, noch das andere; auch die hämolysehemmende Eigenschaft des Hämolytikerserums konnte nicht immer nachgewiesen werden. Dieses wechselnde Verhalten, das übrigens in vollem Einklang mit der Variabilität der klinischen Symptome des hämolytischen Ikterus steht, erklärt sich fast zwangsläufig aus der Überlegung, daß

1. die Hämolysinproduktion, aber auch die Bildung von Antihämolysinen, den wechselnden Verhältnissen und Anforderungen folgend, eine von Tag zu Tag wechselnde sein muß.

2. der Nachweis der Lysine dadurch erschwert und inkonstant wird, daß der Komplementgehalt des zu den Versuchen verwendeten menschlichen

[1]) Gegen diese Auffassung kann der Einwand erhoben werden, daß die Hämolyse der Hämolytikerblutkörperchen durch Normalserum auch durch ein im Normalserum enthaltenes Isolysin erklärt werden könnte; und daß auch in diesem Falle das Ausbleiben der Hämolyse im Kontrollversuch mit inaktiviertem Serum zu erwarten wäre, da durch das Inaktivieren des Normalserums zwar nicht das darin enthaltene Isolysin, wohl aber das Komplement ausgeschaltet würde. Ich halte diesen Einwand aber deshalb nicht für stichhaltig, weil ich stets auch noch das nämliche Normalserum mit Erythrocyten eines anderen normalen Individuums zusammengebracht habe und dabei in keinem Falle die gleiche Erscheinung traf.

Normalserums ein sehr wechselnder ist, was deshalb für den Ausfall des einzelnen Versuches von Bedeutung wird, weil zu einer optimalen Hämolyse ein ganz bestimmtes gegenseitiges Mengeverhältnis von Antikörper und Komplement nötig ist. Dazu kommt, daß auch im Normalserum antihämolytische Faktoren nachgewiesen worden sind (Moß).

Die Frage, warum in vitro die sensibilisierten Hämolytikerblutkörperchen nicht auch durch das eigene Serum gelöst würden, ist in erster Linie durch Hinweis auf die aus meinen Untersuchungen zur Evidenz hervorgehende hämolysehemmende Eigenschaft des Hämolytikerblutes zu beantworten; im weiteren muß aber auch mit einer durch Aufbrauch bedingten Komplementverarmung desselben gerechnet werden.

Nachdem Nolf experimentell beim Tiere das Vorkommen eines streng spezifischen Autohämolysines in der Milz nachgewiesen hat, nachdem gezeigt worden ist, wie auch im menschlichen Organismus beim Abbau eines jeden Blutergusses in den Geweben und Körperhöhlen Autohämolysine mitwirken und daß Autolysine ebenfalls beim Blutzerfall des hämolytischen Ikterus eine Rolle spielen, ist der (auch von Nolf gezogene) Schluß berechtigt, daß beim physiologischen wie beim pathologischen Blutabbau Autoantikörper vom Charakter der Hämolysine mitwirken. Dieser Nachweis bildet eine Bestätigung der Auffassung Sahlis, der in seiner Arbeit über das Wesen und die Entstehung der Antikörper das Vorkommen von Autoantikörpern als ein theoretisches Postulat bezeichnet hat.

Hämagglutinine. Isoagglutinine müssen nach den Arbeiten von Landsteiner (1901), Jansky, Moß, Widal, Brulé u. a. als ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Blutes angesehen werden. Schon Landsteiner hat eine Einteilung der menschlichen Sera nach ihrem Isolysingehalt versucht; von Jansky als erstem, von Moß einige Jahre später, konnten dann vier menschliche Blutgruppen aufgestellt werden, die sich betreffs Isoagglutiningehalt ihres Serums und Agglutinierfähigkeit ihrer Erythrocyten ganz gesetzmäßig verhalten, entsprechend folgender Tabelle:

Erythrocyten	Agglutination Serum			
Gruppe	I	II	III	IV
I	0	+	+	+
II	0	0	+	+
III	0	+	0	+
IV	0	0	0	0

Moß hat in 1600 Versuchen keine einzige Ausnahme von dieser Regel gefunden. In neuester Zeit sind diese Verhältnisse mehrfach nachgeprüft und bestätigt worden (Giraud, Verzàr). Die Kenntnis dieser Blutgruppen ist besonders in Nordamerika als praktisch wichtig erkannt worden, da Zufälle bei Transfusionen arteigenen Blutes verhindert werden können, wenn darauf geachtet wird, daß das Blut von Spender und Empfänger sich gegenseitig nicht agglutiniert. Die Gruppencharaktere sind permanent und konstant, sie finden sich bei jedem Individuum zu jeder Zeit und wechseln nicht.

Autoagglutinine sind im Gegensatz zu den Isoagglutininen unbedingt pathologisch; Moß hat bei seinen vielen hundert Untersuchungen bei Gesunden und

Kranken nur einmal Autolysine und nur einmal Autoagglutinine gefunden; in gleichem Sinne berichten Widal und seine Mitarbeiter, welche Autoagglutination nur bei erworbenem hämolytischem Ikterus beobachtet haben und dem Symptom deshalb eine ganz besondere differentialdiagnostische Bedeutung beimessen.

Meine eigenen Untersuchungen bestätigen das Vorkommen von Isoagglutininen als banale Erscheinung; Autoagglutination habe ich bei Gesunden und bei Kranken mit familiärem hämolytischem Ikterus nicht finden können.

Die hier vertretene pathogenetische Auffassung des hämolytischen Ikterus läßt sich kurz dahin zusammenfassen: Der hereditäre hämolytische Ikterus ist eine primäre Blutkrankheit; die konstitutionell minderwertigen Erythrocyten, durch ihre Kleinheit morphologisch stigmatisiert, die in vitro eine verminderte Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösungen zeigen, unterliegen dem Blutabbau des Organismus viel rascher und in größerem Umfange als normale rote Blutkörperchen. Durch die infolge des gesteigerten Blutzerfalls dauernd erhöhte funktionelle Inanspruchnahme der Milz kommt es zu einer sekundären Hyperplasie dieses Organes. Es ist nachgewiesen worden, daß bei dem pathologischen Blutabbau des hämolytischen Ikterus Autohämolysine von Antikörpercharakter in wesentlichem Maße mitwirken.

Eine direkte Folge des gesteigerten Blutunterganges ist die vermehrte Bilirubinproduktion; daß wenigstens ein Teil des Gallenfarbstoffes anhepatisch, speziell in der Milz, gebildet wird, ist für den hämolytischen Ikterus bewiesen. Durch die Annahme, daß Bilirubinbildung und -ausscheidung topisch getrennt sind und daß auch die gesunde Leber den ihr aus dem Blutstrom angebotenen Gallenfarbstoff nicht quantitativ ausscheidet, ist sowohl die physiologische Bilirubinämie wie die Entstehung der Gelbsucht für den hämolytischen Ikterus zu erklären.

Der sog. erworbene hämolytische Ikterus bildet im Gegensatz zu der konstitutionellen Form des Leidens, die eine Krankheitseinheit darstellt, nur einen Symptomenkomplex im Verlaufe verschiedener Krankheiten, speziell von Infektionen und Intoxikationen. Mit dem Abheilen des ursächlichen Leidens verschwindet meistens auch das Symptom der hämolytischen Gelbsucht, es kann aber auch für längere Zeit die auslösende Affektion überdauern, ja selbst das ganze Leben durch persistieren [1]). Diese Fälle, in denen eine besonders intensive Schädigung der erythrocytenbildenden Apparate durch die ursprüngliche Krankheitsnoxe angenommen werden muß, können sehr wahrscheinlich durch Vererbung der erworbenen Eigenschaft zu Stammvätern von Hämolytikerfamilien werden und würden so eine Brücke zwischen der erworbenen und der konstitutionellen Form des Leidens bilden.

Dem Hämolysinikterus von Chauffard kommt eine selbständige nosologische Stellung nicht zu. Nachdem gezeigt worden ist, wie sehr der Hämolysingehalt des Blutes beim hämolytischen Ikterus zeitlich wechselt, ist der Hämolysinikterus mit Widal nur als eine besondere Phase des hämolytischen Ikterus anzusprechen.

---

[1]) Die Krankengeschichte eines Falles, der diese Verhältnisse illustriert, wurde aus der Berner medizinischen Klinik von Frl. Reicher (l. c.) publiziert.

XI. Diagnose.

Ein acholurischer Ikterus mit Milztumor und mehr oder weniger ausgesprochener Anämie wird stets den Verdacht auf einen hämolytischen Ikterus erwecken; die Diagnose wird noch wahrscheinlicher, wenn wir von analogen Fällen in der Familie hören und wenn wir vernehmen, daß das Leiden schon sehr lange bestehe und nur selten Beschwerden verursache; berichtet der Kranke zudem über eine starke Variabilität der Symptome, so ist auch diese Angabe geeignet, unsere Vermutung zu bestärken. Gesichert kann die Diagnose aber nur durch eine Blutuntersuchung werden, die den Nachweis der osmotischen Resistenzverminderung liefert und die erhöhte Werte der indirekten Bilirubinreaktion nach Hijmans v. d. Bergh ergibt. Die hämatologische Untersuchung wird dann zugleich auch noch andere für den hämolytischen Ikterus besonders charakteristische Veränderungen erkennen lassen: die Mikrocytose und besonders zahlreiche Erythrocyten mit vitalfärbbarer Granulierung. Daß im einen Falle der Ikterus, in einem anderen die Anämie, in einem dritten wenigstens zeitweise der Milztumor fehlen kann, wurde schon betont; wir dürfen deshalb durchaus nicht immer Schulfälle erwarten; beim einen Hämolytiker fällt zuerst nur eine ätiologisch unklare Milzgeschwulst auf, bei einem anderen eine Anämie von unbekannter Genese; denken wir dabei an die Möglichkeit eines hämolytischen Krankheitsbildes, so wird die darauf gerichtete Untersuchung Klarheit verschaffen. Die Diagnose steht und fällt mit dem Nachweis der osmotischen Resistenzverminderung; an dieser Tatsache vermögen auch die seltenen, zum Teil übrigens diagnostisch ungenügend abgeklärten Beobachtungen, in denen dieses Kardinalsymptom fehlte, nichts zu ändern; bei wiederholten Untersuchungen, eventuell an gewaschenen Blutkörperchen ausgeführt oder unter Zuhilfenahme der von Beckmann empfohlenen Provokationsprozeduren, wird die Resistenzverminderung nicht auf die Dauer verborgen bleiben. Es soll aber ausdrücklich betont werden, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von konstitutionellem hämolytischem Ikterus schon die Untersuchung am Vollblut die osmotische Fragilität der roten Blutkörperchen erkennen läßt; daß in leichten Fällen und zur Zeit weitgehender Remissionen die Resistenzverminderung oft nur an den Werten für die totale Hämolyse erkennbar sein kann, wurde an Hand eigener Beobachtungen festgestellt. Anders als bei der konstitutionellen Form des Leidens verhält es sich bei dem erworbenen und symptomatischen hämolytischen Ikterus: hier bildet die Verminderung der osmotischen Resistenz ein viel weniger konstantes Symptom (erworbener hämolytischer Ikterus) oder sie fehlt vollkommen (Hämolysinikterus, paroxysmale Hämoglobinurie). Hält man an der Verminderung der osmotischen Resistenz nicht fest als an einer conditio sine qua non für die Diagnose des konstitutionellen hämolytischen Ikterus, dann ist Tür und Tor geöffnet für den heillosesten diagnostischen Wirrwarr. Gerade weil das Leiden unter den verschiedensten klinischen Aspekten sich präsentieren kann, als Ikterus, als Anämie, als Splenomegalie sind die Möglichkeiten diagnostischer Verwechslung sehr zahlreiche; die Differentialdiagnose wird hauptsächlich zu rechnen haben mit splenomegalen Gelbsuchtsformen anderer Genese. Der mechanische Ikterus wird sich leicht als solcher erkennen lassen durch den gestörten Gallenabfluß nach dem Darm und durch die mit der Retention auch der gallensauren Salze verbundenen Intoxikationserscheinungen.

Doch ist zu bedenken, daß auch beim hämolytischen Ikterus im Anschluß an hämolytische Krisen Erscheinungen von Retentionsikterus vorübergehend sich einstellen können (Pseudoleberkrisen) und daß die Cholelithiasis eine sehr häufige Komplikation des hämolytischen Ikterus darstellt und mit ihren eindrucksvollen Symptomen zeitweise das klinische Bild beherrschen kann; unter diesen Umständen wird der Entscheid ob Cholelithiasis, ob hämolytischer Ikterus mit Cholelithiasis, ob hämolytischer Ikterus mit Pseudogallensteinkrisen schwierig, besonders wenn die Resistenzverminderung unter dem entgegengesetzt wirkenden Einfluß der Gallensäuren ausgeglichen wird und wenn die indirekte Reaktion Hijmans v. d. Berghs in die direkte umschlägt; der Nachweis einer Anämie und der charakteristischen morphologischen Blutveränderungen des hämolytischen Ikterus wird hier ausschlaggebend sein.

Splenomegale Formen der Lebercirrhose, die ja häufig auch zu Anämie führen und die prima vista einen hämolytischen Ikterus vortäuschen können, werden sich durch das Fehlen der dem hämolytischen Ikterus eigenen Blutstigmata und durch den Nachweis einer Lebererkrankung mit ihrer Rückwirkung auf andere Organe und ganz besonders auf den Allgemeinzustand unschwer als solche erkennen lassen.

Ganz besonders häufig wird der hämolytische Ikterus mit dem präascitischen Stadium des Morbus Banti verwechselt, besonders in früheren Jahren war dies der Fall, als das Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus noch wenig bekannt war und die Resistenzprüfung der Erythrocyten in der klinischen Diagnostik nicht zur Anwendung kam; so sind zwei meiner Fälle (Nr. 4 und 7) früher von autoritativer Seite als Morbus Banti diagnostiziert worden; die Krankengeschichte Nr. 7 ist in der Arbeit von Seiler über den sog. Morbus Banti als Fall 1 aufgeführt. Könnte die ganze große Kasuistik über die Bantische Krankheit retrospektiv in dieser Richtung geprüft werden, dann müßte ohne Zweifel ein großer Prozentsatz der Fälle in hämolytischen Ikterus umgetauft werden. Das klinische Bild der Krankheit, von Banti 1894 meisterlich gezeichnet, ist seither (von anderen Autoren) derart erweitert und verwässert worden, daß heute als beweisend für die Diagnose nur noch der pathologisch-anatomische Befund der Fibroadenie der Milz feststeht. Eppinger hat bei 23 splenektomierten Patienten, deren Krankheitsbild den Verdacht auf Morbus Banti besonders in der heutigen langen Fassung wohl rechtfertigen konnte, die Milzen untersucht und in keiner einzigen die charakteristischen Veränderungen der Fibroadenie gefunden; er hat das typische Bild nur einmal in der Milz eines Albanesen und an einer Reihe von aus Ägypten stammenden Präparaten gesehen und schließt daraus, daß die Krankheit in Österreich eine sehr seltene und vielleicht nur in südlichen Ländern eine häufigere sei (häufige Darminfektionen!).

Eine genaue klinische Untersuchung wird bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse die Differentialdiagnose zwischen Morbus Banti und hämolytischem Ikterus ermöglichen: im ersten Stadium der Bantischen Krankheit, das 3 bis 12 Jahre dauern kann, bestehen nur Splenomegalie und Anämie; Ikterus und Urobilinurie fehlen; in dieser Phase der Krankheit wird der hämolytische Ikterus wegen des Fehlens dieser beiden letzterwähnten Symptome ausgeschlossen werden können, ganz abgesehen von dem Fehlen der Resistenzverminderung der Erythrocyten; in dem viel kürzer dauernden Intermediärstadium, in dem

dann auch Ikterus und Urobilinurie auftreten, und ganz besonders im ascitischen Endstadium steht die schwere Lebererkrankung dann dermaßen im Vordergrunde, daß die Differentialdiagnose keine Schwierigkeiten machen kann.

Die Splenomegalie Gauchers, eine äußerst seltene Krankheit, weist einmal durch ihr auch familiäres Vorkommen, durch die sie häufig begleitende Anämie und durch eine gelbliche Verfärbung der Haut, die aber nicht auf Hyperbilirubinämie beruht, nur eine gewisse äußere Ähnlichkeit mit dem hämolytischen Ikterus auf.

Große diagnostische Schwierigkeiten können aber die Milzvergrößerungen bei Lues und chronischer Malaria bereiten, wenn sich zu der Erkrankung, wie dies beschrieben ist, sekundär hämolytische Symptome mit Ikterus und Anämie gesellen. Sie gehören in die Kategorie des symptomatischen hämolytischen Ikterus.

Auch gewisse Formen der Polycythämie, die neben einem Milztumor auch Ikterus und Urobilinurie aufweisen, bilden ein dem hämolytischen Ikterus ähnliches Syndrom und verlangen besonders deshalb eine genaue differentialdiagnostische Prüfung, da, wie oben gezeigt worden ist, in allerdings seltenen Fällen von hämolytischem Ikterus das Knochenmark auf die gesteigerte Hämolyse mit einer derart über das Ziel hinaus schießenden Reaktion antwortet, daß es trotz des vermehrten Blutunterganges in paradoxer Weise zu einer Polyglobulie kommt. Einzelne dieser Polycythämiker mit Milztumor, Ikterus und Urobilinurie werden also tatsächlich dem hämolytischen Ikterus zugezählt werden können; bei anderen finden sich aber nach Mosse cirrhotische Veränderungen in der Leber, welche den acholurischen Ikterus erklären; eine gründliche Blutuntersuchung wird im einzelnen Falle über die Zugehörigkeit zu der einen oder anderen Gruppe entscheiden.

Ein wenigstens äußerlich dem hämolytischen Ikterus ähnliches Bild kann die perniziöse Anämie aufweisen, besonders wenn Ikterus und Milztumor auffällig hervortreten; die diagnostischen Schwierigkeiten können beträchtliche werden, wenn, wie es gelegentlich vorkommt, die osmotische Resistenz der Erythrocyten vermindert ist; die Angaben der Literatur sind über diesen Punkt sehr widersprechend; als feststehend kann aber angesehen werden, daß die osmotische Resistenzverminderung bei der perniziösen Anämie ein ungewöhnliches Vorkommnis bildet und daß in der Regel normale oder sogar erhöhte osmotische Resistenz besteht. Die goldgelbe Serumfarbe (bei hämolytischem Ikterus intensiver und konstanter als bei perniziöser Anämie), der erhöhte Hämoglobinquotient, welche beiden Affektionen zukommen, vermehren die Ähnlichkeit; dazu kommt, daß auch das Blutbild des hämolytischen Ikterus gewisse Anklänge an dasjenige der perniziösen Anämie aufweist (kernhaltige Erythrocyten, Myelocyten, Anisocytose); das megalocytäre Blutbild im einen, das mikrocytäre im andern Falle, das grundverschiedene Verhalten der Leukocyten und des Mengeverhältnisses der Blutplättchen bei beiden Erkrankungen werden trotz einer Reihe nicht zu leugnender gemeinsamer Züge die Differentialdiagnose stellen lassen. Bei beiden Affektionen ist die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes eine grundsätzlich verschiedene; eine nur mühsam den Ansprüchen gerecht werdende hämopoietische Tätigkeit bei der perniziösen Anämie (Torpor des Knochenmarkes nach Naegeli), eine unverwüstliche Regenerationskraft bei dem hämolytischen Ikterus trotz andauerndem pathologischem Blutzerfall.

Das Blut als Spiegelbild des Knochenmarks muß deshalb zwangsläufig diesen ganz prinzipiellen Unterschied zum Ausdruck bringen. Aber auch das klinische Bild (Achylie, chronische Verdauungsstörungen, Netzhautblutungen bei der perniziösen Anämie, viel geringere Störung des Allgemeinbefindens beim hämolytischen Ikterus) und der ganze Krankheitsverlauf werden die Differentialdiagnose ermöglichen. Schwieriger mag sich die Unterscheidung zur Zeit von eigentlichen hämolytischen Krisen beim hämolytischen Ikterus gestalten, da hier oft extreme Grade der Anämie erreicht werden können; aber auch in diesen Fällen ist das Verhalten der Leukocyten und Blutplättchen ausschlaggebend; zudem ist in dieser Krisenzeit die Verminderung der osmotischen Resistenz meist eine besonders hochgradige. Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß die Differentialdiagnose unmöglich werden kann, wenn der typische morphologische Blutbefund der Biermerschen Anämie z. B. nach dem Vorgehen von Morawitz für die Diagnose nicht als unerläßliche Bedingung verlangt wird. Morawitz bezeichnet denn auch die unheilbare progressive perniziöse Anämie als chronische hämolytische Anämie unbekannter Ätiologie und unterscheidet von ihr die durch Botriocephalus, Gravidität, Puerperium und Lues ausgelöste perniziöse Anämie als heilbare hämolytische Anämien mit bekannter Ätiologie. Die Morawitzsche Auffassung ist in doppelter Hinsicht anfechtbar; einmal trennt sie, was zusammengehört: denn die Identität der Biermerschen kryptogenetischen Anämie mit der durch Botriocephalus ausgelösten ist eine vollkommene; die letztere läßt sich heilen, weil ihre Ursache bekannt ist und beseitigt werden kann. Dann vereinigt sie aber auch, was nicht zusammengehört; mit ihrer Annahme würden die Grenzen zwischen perniziöser Anämie und hämolytischem Ikterus, der doch die chronische hämolytische Anämie kathexochen darstellt, vollkommen verwischt und damit zwei fundamental verschiedene Affektionen miteinander identifiziert. Zweifellos kommt es im Verlaufe der perniziösen Anämie zu hämolytischen Erscheinungen (der leichte Ikterus und die indirekte Reaktion Hijmans v. d. Berghs des Blutbilirubins beweisen es), doch ist Naegeli beizupflichten, wenn er der Hämolyse als einem „unspezifischen Symptom" eine primäre Bedeutung für die Pathogenese der perniziösen Anämie abspricht.

Abortive Anfälle von paroxysmaler Hämoglobinurie, bei denen die Hämoglobinurie ausbleibt, Hyperbilirubinämie und Ikterus dagegen sich einstellen (Katznelson), können durch das gleichzeitige Bestehen von Anämie und Milzvergrößerung das Bild des hämolytischen Ikterus zeigen; die Prüfung der osmotischen Resistenz wird hier Klarheit schaffen.

Zum Schlusse sollen noch die von Naunyn beschriebenen chronisch rezidivierenden infektiösen Cholangien und Cholangiolien erwähnt werden, die dadurch, daß sie ebenfalls zu Milzgeschwulst und häufig zu Anämie führen, sowie durch die große Variabilität ihrer Symptome zu diagnostischen Verwechslungen Anlaß geben können. Eine genaue hämatologische Untersuchung wird aber die Differentialdiagnose unschwer ermöglichen.

XII. Die Prognose.

Die Prognosestellung setzt eine reinliche Scheidung zwischen der hereditären und den übrigen Formen des hämolytischen Ikterus voraus. Die Prognose

des hereditären hämolytischen Ikterus ist zweifellos mit geringen Ausnahmen quoad vitam eine gute; doch genügt es, auf meine Krankengeschichten (Nr. 1, 4, 4 c, 7, 8) hinzuweisen, um den zu großen Optimismus des Chauffardschen Ausspruches „plus ictériques que malades" zu dokumentieren. Ganz besonders scheint die Schwangerschaft zu schweren Zuständen von Anämie führen zu können (Nr. 1, 8), wenn dies auch keineswegs die Regel ist, im Gegensatz zu der Ansicht Eppingers, der nur Frauen mit erworbenem hämolytischem Ikterus durch die Schwangerschaft gefährdet glaubt. Durch Guizetti und Eppinger sind zwei Todesfälle infolge schwerer Anämie gemeldet worden[1]). Zuzugeben ist allerdings, daß auch die ganz schweren hämolytischen Krisen, die zu höchsten Graden der Anämie führen können, letzten Endes doch meistens gut überstanden werden. Meine Kasuistik weist aber auch sehr leichte Erkrankungen auf, die nie ernstere hämolytische Schübe erleben und bei denen die Krankheit nicht viel mehr als eine kosmetische Bedeutung beanspruchen kann (vom Typus der Gilbertschen Cholémie simple familiale).

Daß die Patienten mit hereditärem hämolytischem Ikterus und deren Kinder gegen Infektionskrankheiten eine verminderte Widerstandsfähigkeit haben sollen, ist nicht erwiesen und geht auch aus meinen Beobachtungen nicht hervor; was z. B. eine meiner Patientinnen (Nr. 1) an Operationen und schweren Erkrankungen durchgemacht hat und wie sie sich dabei stets wieder erholt hat, ist schlechthin staunenswert.

Die Kenntnis der guten Prognose des hereditären hämolytischen Ikterus hat eine besondere praktische Wichtigkeit auch für den ärztlichen Begutachter. Den Trägern der Krankheit geschieht nämlich, wenn es sich um ihre Aufnahme in staatliche und Lebensversicherungen handelt, recht häufig Unrecht, indem Ikterus und Milztumor dem begutachtenden Arzte ungebührlich imponieren und ihn dadurch zu einer falschen Beurteilung der Risken veranlassen. Ausdrücklich soll aber betont werden, daß eine reinliche Scheidung zwischen der hereditären und den übrigen Formen des hämolytischen Ikterus die unerläßliche Voraussetzung für die Prognosestellung bildet, da für die nicht hereditären Fälle das Grundleiden prognostisch ausschlaggebend ist.

XIII. Therapie.

Anämiebehandlung. Bei dem andauernd gesteigerten Blutzerfall des hämolytischen Ikterus mag eine Anämiebehandlung als Sisyphusarbeit erscheinen; meine Beobachtungen haben mir aber gezeigt, daß sowohl Eisen wie Arsen auch die hämolytische Anämie günstig zu beeinflussen vermögen; die Patienten fühlten sich nach diesen Kuren nicht nur subjektiv wesentlich gebessert, sie sind, besonders nach Arsenkuren, für längere Zeit auch entschieden resistenter gegen die hämolyseauslösenden Schädigungen. Ich habe deshalb besonders bei Kindern (Nr. 2, 3) mit hämolytischem Ikterus jährlich zwei- bis dreimal während einigen Wochen Arsen, eventuell kombiniert mit Eisen, verabreicht. In gleicher Weise wie Arsen und Eisen wirken auch Ruhekuren auf dem Lande und besonders im Gebirge, überhaupt ganz allgemein jede Maßnahme, die geeignet ist, die

[1]) Unterdessen ist auch eines der von mir beobachteten hämolytischen Kinder (4c) im Anschluß an einen protrahierten schweren hämolytischen Schub unter den Erscheinungen akuter Herzinsuffizienz gestorben. Anmerkung bei der Korrektur.

Widerstandskraft des Organismus zu heben. Brulé hat mit Eisen ebenfalls gute Erfolge gesehen, schreibt aber dem Arsen eine geringere Wirkung zu im Gegensatz zu meinen Erfahrungen, die sich mit denjenigen von Naegeli decken, der nach Arsen starke Besserung der Anämie und bedeutenden Gewichtsanstieg beobachtet hat. Organotherapeutische Versuche mit Knochenmarkspräparaten haben nach Brulé zu keinem Resultat geführt, ebensowenig wie die Behandlung mit Cholesterin und Calciumchlorid, die von französischen Ärzten zur Erhöhung der Erythrocytenresistenz verabreicht wurden (Brulé). Daß sogar der Versuch einer Blockierung des retikuloendothelialen Apparates mit Kollargol- und Elektroferrolinjektionen vorgeschlagen und mit negativem Erfolge durchgeführt wurde, soll hier nur der Kuriosität wegen erwähnt werden.

Röntgenbestrahlung der Milz. Sie wurde bei zwei Patienten meiner Kasuistik (Nr. 4, 7) ohne jeden Erfolg durchgeführt; auch Eppinger, Meulengracht u. a. berichten über vollständige Mißerfolge; Parisot und Heully stehen mit ihrer Angabe über eine günstige Wirkung dieser Therapie ganz allein da.

Splenektomie. Sie bildet zweifellos die wirksamste Therapie des hämolytischen Ikterus; die Anämie verschwindet ungewöhnlich rasch, es kommt sogar zu sehr hohen Hämoglobin- und Erythrocytenwerten (Naegeli), selbst eigentliche Polyglobulie ist gesehen worden (Gänßlen); es ist mir nicht bekannt, daß Rezidive der Anämie beobachtet worden sind; Resistenzverminderung und Mikrocytose dagegen bleiben bestehen. Der Ikterus, der gelegentlich kurz nach der Operation eine rasch wieder abklingende Intensitätsvermehrung erfährt, verschwindet in der Mehrzahl der Fälle dauernd; dagegen kann sich mit der Zeit eine Hyperbilirubinämie wieder einstellen (vikariierender Ersatz der Milzfunktion durch andere Organe), die in einzelnen Fällen bis zu leichtem Hautikterus führt (Roth, Naegeli, Sauer). Durch diese Feststellungen soll aber der große therapeutische Wert der Splenektomie nicht beeinträchtigt werden. Eine Indikation zur operativen Milzentfernung besteht nur für die schweren Fälle mit starken hämolytischen Schüben und dauernder Anämie, hier kann die Hand des Chirurgen wirklich Wunder wirken. Leichte Erkrankungen mit geringen objektiven Symptomen und fehlenden Beschwerden bedürfen dieser Therapie nicht und sollten auch nicht operiert werden; das Mißverhältnis zwischen Bedeutung der Affektion und Risiko des Eingriffes darf in diesen Fällen nicht übersehen werden.

XI. Der Pneumocephalus artificialis.

Von

G. Liebermeister-Düren.

Mit 22 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur[1]).

Altschul: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 379.
Altschul und Fischer: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 710. 1922.
Alwens und Hirsch: Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 41.
Backhaus, M.: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 70, S. 330. 1923.
Bingel, Ad.: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. Bd. 26, S. 494; Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 28, S. 205; Verhandl. d. dtsch. Röntgen-Ges. Bd. 12, S. 93; Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 1492; Med. Klinik 1921. S. 300 u. 608; Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 72, S. 350, Bd. 74, S. 121; Bd. 75, S. 230; Bd. 76, S. 155; Klin. Wochenschr. 1922. S. 2191.
Bostroem: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. Bd. 26, S. 494.
Cremer: Zit. bei Bingel: Klin. Wochenschr. 1922. S. 2191.
Dandy: Ann. of surg., Okt. 1919. Surg., gynecol. obstetr. Vol. 30, p. 329.
David und Gabriel: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 30, S. 528.
Denk: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 374; Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36, S. 9.
Fischer, Br.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 279.
Fleischer, Br.: Zit. bei Bingel: Klin. Wochenschr. 1922. S. 2191.
Gabriel, G.: Zentralbl. f. inn. Med. 1922. S. 841.
Herrmann: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 379; Med. Klinik 1922. Nr. 36. S. 1146.

[1]) Infolge der Verkehrsschwierigkeiten und Schikanen im besetzten Gebiet ist mir die geplante vollständige Durcharbeitung der Literatur unmöglich gemacht worden. Daher war ich für viele Arbeiten auf Referate angewiesen; auch mag das Literaturverzeichnis aus diesen Gründen manche Lücke enthalten. Abgeschlossen Juli 1923.

Hoffmann, Wilhelm: Diss. Tübingen 1922.
Jacobaeus: Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 29, S. 137; Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 50, S. 403.
Josefson: Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15, S. 555.
Jüngling: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 374; Zentralbl. f. Chirurg. 1922. Nr. 23.
Kremer: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 251.
Liebermeister, G.: Dtsch. med. Wochenschr. 1922.
Löwenstein, A.: Med. Klinik 1922. Nr. 29, S. 924.
Löwenthal und Wrede: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 26, S. 433.
Mac Connell: Zit. bei Bingel: Klin. Wochenschr. 1922; Dubl. journ. of med. soc. Vol. 4, p. 145.
Marburg: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 26, S. 494.
Marcus: Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 11, S. 413.
Markl: Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 29, S. 29.
Martin und Uhler: Americ. journ. of roentgenol. Vol. 9, p. 543. 1922.
Meminger, Zit. bei Bingel: Klin. Wochenschr. 1922. S. 2191; Arch. of neurol. a. psychiatry Vol. 5, p. 438. 1921.
Merril: Americ. journ. of roentgenol. Vol. 8, H. 4. 1921. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 28, S. 626.
Nonne: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 36, S. 1224.
Parrisius: Zit. bei Bingel: Klin. Wochenschr. 1922. S. 2191.
Rindfleisch: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. Bd. 26, S. 494.
Schoenborn: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1432.
Schott, Ed. und Eitel: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 16.
Sharp, E. A.: Transact. of the Americ. neurol. soc. Vol. 47, ann. meet. Atlantic City 13.—15. Vol. VI, p. 101.
Towne, E. B.: Arch. of surg. Vol. 5, p. 144.
Trömner: Zit. bei Bingel: Klin. Wochenschr. 1922. S. 2191.
Turzo, E. v.: Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 19.
Wandel: Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 359 u. 489.
Wideroe, S.: Zentralbl. f. Chirurg. 1921. Nr. 12.
Wrede: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 29, S. 374.

Der Amerikaner Dandy ist der erste, der Gase als Kontrastmittel in der Röntgendiagnostik des Zentralnervensystems angewandt hat. Er teilte im Jahre 1919 seine ersten Ergebnisse an 8 Fällen mit, an denen er teils durch Lumbalpunktion, teils durch direkte Ventrikelpunktion durch kleine Trepanationsöffnungen im Schädel Gase einführte. Bei der Einblasung in den Lumbalkanal fand er das Gas auch im Subarachnoidealraum des Gehirns. In den Gehirnventrikeln fand er es nur beim sog. kommunizierenden Hydrocephalus. Bei direkter Füllung der Ventrikel drang es auch in den Subarachnoidealraum des Gehirns ein. Dandy hat hauptsächlich die „Ventrikulographie“ mit der Trepanationsmethode geübt. Die Röntgenbilder gaben ihm wichtige Aufschlüsse bei Erkrankungen des Gehirns, besonders bei Tumoren. Im Jahre 1920 berichtete er über 75 Fälle von Hirntumor, die er mit seiner Methode lokalisiert hat.

Im Dezember 1920 berichtete Adolf Bingel über seine ersten Resultate mit der Encephalographie bei Gehirn- und Rückenmarkskrankheiten unter intralumbaler Lufteinblasung. Er hatte seine Untersuchungen ohne Kenntnis der Dandyschen Arbeiten begonnen und ging ursprünglich von dem Gedanken aus, den Liquorraum unterhalb eines anschließenden Rückenmarks-

prozesses mit Luft zu füllen, in der Hoffnung ihn röntgenographisch darstellen zu können.

Gleichzeitig und unabhängig davon berichtete im Januar 1921 Wideroe in Kristiania über ähnliche Versuche. Er fand auch, daß die Luft in die Subarachnoidealräume des Gehirns bei intralumbaler Einführung aufsteigt, dagegen war die Ventrikelfüllung an seinen Röntgenbildern nicht zu erkennen.

Bingel stellte fest, daß nicht nur die Subarachnoidealräume sondern auch die Gehirnventrikel bei intralumbaler Einblasung darstellbar sind. Er hat dann die Methode technisch vervollkommnet und ihre Brauchbarkeit an einem großen klinischen Material dargelegt. Auch hat er sich um die Deutung der Röntgenbilder und um die Einführung der Methode in Deutschland die größten Verdienste erworben. Er ist sicher derjenige, der in ihrer Anwendung in der alten Welt die größten Erfahrungen hat, und wir werden bei allen wichtigen Fragen auf seine grundlegenden Arbeiten zurückkommen müssen. Sein Material umfaßt mehr als 300 Gaseinblasungen. Nach ihm ist das Verfahren in Deutschland von den verschiedensten Seiten geübt worden. Die Ansichten über seine Brauchbarkeit sind im allgemeinen seiner Anwendung günstig, doch sind auch Stimmen laut geworden, die die unangenehmen und gefährlichen Nebenwirkungen für so schwerwiegend halten, daß sie einer allgemeineren Anwendung im Weg zu stehen scheinen. Es mag daher berechtigt erscheinen, einen zusammenfassenden Überblick über die Methode, ihre praktische Ausführung, die Möglichkeiten und Berechtigung ihrer Anwendung und ihre Folgen zu geben. Ich selbst habe sie auf Bingels Anregung hin seit dem Januar 1922 geübt. Mein Material ist bei vorsichtigster Indikationsstellung verhältnismäßig klein. Es reicht aber aus, um zusammen mit fremden Erfahrungen ein Urteil über die Anwendbarkeit des Verfahrens zu gewinnen. Ich verfüge über die Resultate von 36 intralumbalen Lufteinblasungen bei 31 Fällen. Die direkte Ventrikelpunktion habe ich nicht geübt. Sie ist auch in Deutschland mit gutem Erfolg von Jüngling, Denk und anderen ausgeübt worden, wird aber, da sie eine chirurgische Methode ist, hier nicht mit besprochen.

Da die Methode der intralumbalen Gaseinblasung nicht nur in diagnostischer, sondern auch in therapeutischer Hinsicht eine Zukunft hat, so sind die Ausdrücke „Ventrikulographie", „Encephalographie" usw. zu eng umschrieben. Analog den Bezeichnungen „Hydrothorax", „Pneumothorax" usw. bezeichne ich in Anlehnung an den schon bestehenden Begriff des „Hydrocephalus" das Verfahren als „Pneumocephalus artificialis". Die intralumbale Gaseinblasung bei den Wirbelkanal abschließenden Erkrankungen wäre in Analogie dazu als „Pneumorrhachis artificialis" zu bezeichnen. Der Ausdruck „Encephalographie" ist für die diagnostische Methode und besonders für die Röntgenaufnahme des Schädels, das „Encephalogramm", nach Gaseinblasung beizubehalten.

Technik.

Die Technik der intralumbalen Gaseinblasung ist von Bingel so weit ausgebildet worden, daß man sich am besten an seine abschließenden Angaben hält:

„Das Instrumentarium besteht aus zwei Systemen. Das eine dient zur Messung des Liquordrucks sowie zum Ablassen und Auffangen des Liquors. Es setzt sich zusammen aus Lumbalpunktionsnadel mit Hahn, Schlauch, umgebogenen Glasröhrchen und einer Reihe von graduierten Reagensgläsern. Das zweite System dient zur Einblasung des Gases. (Ich verwende jetzt vielfach statt der Luft Kohlensäure, weil sie erheblich schneller resorbiert wird.) Es besteht aus einer zweiten Lumbalpunktionsnadel, Druckflasche und den dazugehörigen Schläuchen und Trichtern. Die Druckflasche ist ein Meßzylinder, der am

Fuße eine kleine Abzweigung zum Einlaufen der Flüssigkeit trägt und der oben in ein umgebogenes Röhrchen zum Entweichen der Druckluft ausläuft. Um bequemer die Menge des eingeblasenen Gases ablesen zu können, fülle ich den Trichter mit gefärbtem Wasser. Die beiden Lumbalpunktionskanülen steche ich entweder in zwei verschiedenen übereinander gelegenen Interspinalräumen ein, oder ich nehme zwei verschieden lange Kanülen und führe sie in demselben Interspinalraum nebeneinander ein. Die verschiedene Länge der Kanülen läßt eine Kollision der Hähne nicht eintreten. Eine Stunde vor dem Eingriff erhält der Kranke 1—2 cg Morphium und $^1/_4$—$^1/_2$ mg Scopolamin. Die Ausführung der Lumbalpunktion geschieht am nüchternen, sitzenden Patienten; nüchtern, um dem Erbrechen vorzubeugen, sitzend, damit das Gas in das Gehirn aufsteigt. Nachdem die erste Kanüle eingestochen, wird der Gummischlauch, der in das umgebogene Glasröhrchen endet, angefügt und der Druck gemessen. Das Glasröhrchen wird in ein Reagensglas an einem Trichtergestell so eingehängt, daß der Liquorspiegel eben an der Umbiegungsstelle des Röhrchens spielt. Aufgefangen wird der Liquor in einer Reihe von bei 10 ccm markierten Reagensgläsern, die der Bequemlichkeit halber in einem trommelförmigen Reagensglasgestell das an dem Mittelstab des Trichtergestells als Achse verschieblich ist, aufgestellt sind. Auf die fraktionierte Auffangung und Untersuchung des Liquors muß der größte Wert

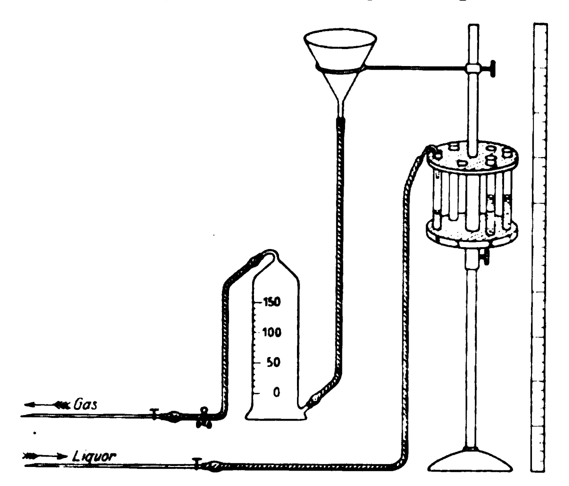


Abb. 1. **Instrumentarium nach Bingel.**

gelegt werden, wie ich es jüngst näher ausgeführt habe. Vor der Einführung der zweiten Lumbalpunktionsnadel wird die Druckflasche mit Luft bzw. Kohlensäure geladen. Der Trichter wird mit gefärbtem Wasser gefüllt und oben am Trichtergestell befestigt. Der das Gas ausführende Schlauch wird abgeklemmt, nachdem man so viel Gas hat entweichen lassen, daß der Flüssigkeitsspiegel in der Flasche am Nullpunkt steht. Dann wird die zweite Lumbalkanüle eingestochen und der Schlauch der Druckflasche angefügt. Die Einführung des Gases in den Lumbalsack geschieht nun höchst einfach durch kurzes Öffnen der Schlauchklemme. Entsprechend dem Einstreichen des Gases fließt Liquor ab, und zwar in gleichen Mengen, wie man sich an der Markierung der Druckflasche und an den den Liquor auffangenden Reagensgläsern überzeugen kann. Ich lasse gewöhnlich 100 ccm Luft bzw. Kohlensäure ein- und 100 ccm Liquor abfließen, wenn ich eine Erweiterung der Ventrikel vermute, mehr. Ich bemerke aber, daß man auch schon mit 10—20 ccm Gas ein Bild bekommt. Wenn am Schluß der Prozedur manchmal die abgeflossene Liquormenge nicht ganz so groß ist, wie die eingeblasene Gasmenge, so mag das daran liegen, daß vielleicht die Resorption des Gases, namentlich der Kohlensäure, schon eingesetzt hat, vielleicht auch daran, daß die Gase kompressibel sind. Wenn, wie meist, eine gut funktionierende Verbindung zwischen Ventrikeln und Subarachnoidealraum vorhanden ist, so vollzieht sich der Gaseinlauf und der Liquorablauf ganz glatt. Wenn der Liquor langsam und unvollständig abfließt, so kann man schon daraus auf eine gewisse Verlegung der Verbindungswege schließen" (vgl. Abb. 1).

Im einzelnen ist dazu zu bemerken: Das Verfahren mit zwei Lumbalpunktionsnadeln ist dem früher von Bingel geübten mit einer Nadel wesentlich vorzuziehen, weil sich dabei in den meisten Fällen erheblichere Druckschwankungen im Liquor, wie sie bei Benützung von nur einer Nadel unvermeidlich sind, ausschließen lassen. Diese Druckschwankungen sind zweifellos für manche der beobachteten unangenehmen Nebenwirkungen verantwortlich zu machen. Sie sind nach Möglichkeit auszuschalten. Der Hahn an der Lumbalpunktionsnadel ist zu entbehren, wenn man gut passende Ansatzstücke hat und die Schläuche mit Quetschhähnen versieht.

Über die Art des einzublasenden Gases ist eine ausgedehnte Diskussion entstanden. Ich selbst habe wie Bingel ursprünglich atmosphärische Luft verwendet. In manchen Fällen, bei denen die Resorption der Luft langsamer vor sich geht als die Sekretion der Cerebrospinalflüssigkeit, empfiehlt sich die Verwendung eines anderen Gases. Vielfach wird dazu der leichter resorbierbare Sauerstoff empfohlen, doch hat Bingel den Eindruck, daß dieser manchmal reizend wirkt. Er verwendet daher neuerdings gern Kohlensäure, die ebenfalls leichter resorbierbar ist und nicht reizt.

Die von Bingel gebrauchte Druckflasche läßt sich durch eine selbst hergestellte ersetzen, wenn man ein etwa 200 ccm fassendes, zylindrisches Glasgefäß mit einem doppeltdurchbohrten Kautschukstopfen verschließt. Dabei muß das Glasrohr, das die gefärbte Druckflüssigkeit zuführt, auf den Boden des Zylinders reichen, das gasabführende Rohr mit der unteren Fläche des Stopfens abschließen.

Empfehlenswert ist es, die beiden Lumbalpunktionsnadeln verschieden lang zu wählen. Ich verwende regelmäßig die längere, untere für den Liquorabfluß, die kürzere für die Gaszufuhr.

Die unangenehmen Nebenwirkungen werden wesentlich gemildert, wenn man streng darauf hält, daß die Patienten nüchtern sind und Morphium und Scopolamin erhalten.

Über die Menge der Gaszufuhr und der Liquorentnahme läßt sich kein bestimmtes Schema aufstellen. Beide sollen möglichst gleich groß sein. Auf alle Fälle kontrolliere man, ob bei Entfernung der Kanülen der Liquordruck dem anfangs gemessenen entspricht. Bei Überdruck kann man den Enddruck einige Zentimeter niedriger bemessen als den Anfangsdruck. Man braucht zu diesem Zweck nur den Gaszuführungsschlauch abzuklemmen und das den Liquorabfluß besorgende Glasröhrchen etwas niedriger einzustellen. Man darf nicht allen Liquor ablassen, weil man dadurch die Regelung des Enddrucks aus der Hand gibt. Je mehr Gas man einströmen läßt, um so besser werden die Encephalogramme, um so stärker sind aber auch die genauer zu besprechenden unangenehmen Nebenerscheinungen. Die obere Grenze für die Liquorentnahme muß in jedem Fall unter der Gesamtmenge des Liquors liegen. Zahlreiche Leichenversuche, die sich ja nicht direkt mit den Verhältnissen am Lebenden vergleichen lassen, haben mir ergeben, daß immer mindestens 50 bis 60 ccm Liquor durch Lufteinblasung zu erhalten sind. Dabei ergab die nachfolgende Autopsie, daß in keinem Fall aller Liquor entfernt war. Bingel fand ähnliche Mindestmengen an der Leiche. Man wird daher im allgemeinen mit 50 bis 60 bis 90 ccm Gaseinblasung und Liquorentfernung auskommen. Bingel gibt an (s. o.), daß man schon mit 10 bis 20 ccm

ein Bild bekommt. Solche Bilder sind aber meines Erachtens insofern nicht einwandfrei, als sie wohl kaum eine vollständige Füllung der Ventrikel und der Subarachnoidealräume ergeben. Während man im allgemeinen mit 50 bis 90 ccm Füllung auskommt, erhält man bei solchen Fällen, bei denen eine Vermehrung des Liquors vorliegt, schönere Bilder, wenn man etwa 100 ccm oder mehr einläßt. Das kommt besonders in Betracht bei kommunizierendem Hydrocephalus internus (vermehrte Ventrikelfüllung) und bei Gehirnatrophie (vermehrte Füllung der Subarachnoidealräume mit oder ohne vermehrte Füllung der Ventrikel). In solchen Fällen kann man gelegentlich auch weit mehr als 100 ccm einlassen. Stets ist, wie schon erwähnt, der Enddruck zu kontrollieren und dafür zu sorgen, daß nicht aller Liquor abfließt. Bei Kindern wird man meist nur 30—60 ccm ein- und ablassen.

In manchen Fällen gelingt die Gaseinblasung und Ablassung des Liquors nicht so leicht, wie es die Regel ist. Hier muß man unter Umständen durch etwas stärkeres Erheben des Flüssigkeitstrichters der Druckflasche vorübergehend den Druck um eine Kleinigkeit steigern. Es handelt sich dabei fast stets um Fälle, bei denen infolge von entzündlichen Prozessen sich Verklebungen oder Pseudomembranen in den weichen Hirn- und Rückenmarkshäuten gebildet haben. —

Bei der Technik der Röntgenaufnahme erörtert Bingel die Frage, ob mit einer Untertischröhre gearbeitet werden solle. Er kommt zu dem Resultat, daß dies zur Erzielung guter Aufnahmen nicht notwendig sei. Er macht die Röntgenaufnahmen im Liegen und verlangt vier Bilder von jedem Fall. In manchen Fällen genügen zwei Aufnahmen, eine frontoccipitale und eine seitliche. Dazu tritt bei wichtigen und schwierigen Fällen die occipito-frontale und eine zweite seitliche Aufnahme. Die sagittalen Aufnahmen müssen vor den seitlichen Aufnahmen gemacht werden, weil sonst durch ungleiche Füllung der Ventrikel und der Subarachnoidealräume infolge der Seitenlage pathologische Zustände vorgetäuscht werden können. Die Sagittalebene des Kopfes muß bei Sagittalaufnahmen genau senkrecht, bei seitlichen Aufnahmen genau horizontal liegen. Auf eine gute Fixierung des Schädels wird besonders Gewicht gelegt. — „Bei der Frontooccipitalaufnahme liegt der Kranke mit ganz leicht erhöhtem Kopfe, der Zentralstrahl fällt etwas oberhalb der Glabella ein. Bei der occipito-frontalen Aufnahme liegt der Kranke mit der Stirn auf der Platte, wie etwa zur Aufnahme der Stirnhöhlen, mit leicht angezogenem Kinn, der Zentralstrahl fällt auf die Protuberantia occipitalis externa. Bei der seitlichen Aufnahme liegt der Kopf in horizontaler Ebene und der Zentralstrahl wird etwas occipital- und scheitelwärts vom äußeren Gehörgang gerichtet. Wir bedienen uns der Glühkathodenröhre von Siemens & Halske mit einem Abstand von 30 cm bei den sagittalen und von 50 cm bei den seitlichen Aufnahmen. Sie wird belastet mit 9—10 Milliampere bei 45 Kilovolt sekundärer Transformatorspannung. Die Expositionszeit beträgt 80—100 Sekunden. Die Folie wird nur in ganz seltenen Ausnahmefällen angewandt bei sehr unruhigen Kranken. Die Folienaufnahmen können sich, was Schärfe und Feinheit der Zeichnung angeht, nicht mit den Zeitaufnahmen messen."

Ich habe vielfach auch die Aufnahmen am sitzenden Patienten gemacht. Dadurch wird der Fehler, der durch das ungleiche Emporsteigen der Luft am liegenden Kopf entsteht, am leichtesten vermieden. Auch erhält man bei

Erweiterung der Ventrikel, wenn nicht alle Flüssigkeit abgelassen ist, schärfere Bilder als am liegenden Patienten. Da es von Vorteil ist, nicht zuviel Liquor abzulassen, so wird die Aufnahme am sitzenden Patienten vielleicht doch mehr geübt werden. Sie erlaubt auch bei stärkerer örtlicher Füllung der Subarachnoidealräume eher ein Urteil über Atrophien bestimmter Gehirnbezirke, während ein solches Urteil bei Aufnahme am liegenden Patienten oft kaum möglich ist. Die Fixierung des Kopfes macht am sitzenden Patienten Schwierigkeiten, während das Sitzen selber, wenn auf Vermeidung zu starker Druckschwankungen geachtet worden ist, keine zu großen Unannehmlichkeiten macht, wenn man den Patienten direkt nach der Lumbalpunktion sitzend ins Röntgenzimmer bringt.

Gewöhnlich schicke ich der Röntgenaufnahme eine Durchleuchtung am Schirm voraus. Bei gut adaptierten Augen lassen sich schon dabei gröbere krankhafte Veränderungen, besonders kommunizierender Hydrocephalus und starke Hirnatrophien erkennen, während feinere Einzelheiten nicht sichtbar sind. Besonders schön sieht man beim kommunizierenden Hydrocephalus internus am sitzenden Patienten, wenn nicht aller Liquor entfernt ist, den wagrechten Flüssigkeitsspiegel, der bei Bewegen des Kopfes Wellen schlägt und sich bei verschiedener Neigung immer wagrecht einstellt wie im Pyopneumothorax.

Nebenwirkungen.

Jeder, der mit der Bingelschen Methode gearbeitet hat, wird Bingel recht geben, daß die ersten Lufteinblasungen in den Lumbalkanal beim Lebenden ihn eine ganz erhebliche Überwindung gekostet haben. Bingel betont aber mit Recht, daß im allgemeinen die Encephalographie ein ungefährlicher Eingriff sei.

Die Nebenwirkungen werden auf ein verhältnismäßig geringes Maß reduziert, wenn man die Vorschriften über die Technik genau einhält. Sie werden sich noch immer mehr vermeiden lassen, je mehr unsere Kenntnisse darüber sich erweitern, bei welchen Fällen mit besonders starken Nebenwirkungen zu rechnen ist und welche Krankheitskategorien den Eingriff besonders gut ertragen. Bei den meisten Fällen sind die Nebenwirkungen die gleichen wie bei Druckveränderungen anderer Art im Liquor cerebrospinalis. Nach meinen Erfahrungen sind sie um so stärker, je größere Druckschwankungen bei der Gaseinfüllung vorkommen, und je mehr Liquor abgelassen wird.

Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, Brechreiz und bei manchen Fällen Erbrechen, manchmal auch Fieber. Sie klingen in der Regel am ersten Tag nach der Einblasung schon ab, können aber auch mehrere Tage anhalten. Ein Teil der Kranken empfindet das Aufsteigen der Luftblasen selbst als Kopfdruck oder Kopfschmerz, so daß sie oft selber angeben können, wann Gas einströmt. Diese Empfindung ist in all den Fällen gesteigert, bei denen, meist im Gefolge von Entzündung, Verklebungen der Meningen vorhanden sind; die Lösung solcher Verklebungen scheint besonders schmerzhaft zu sein. Gerade sie wird aber hie und da von einer günstigen therapeutischen Wirkung begleitet, wovon weiter unten noch die Rede sein wird. Die unangenehmen Nebenerscheinungen halten in vereinzelten Fällen bis zu acht Tagen an. Es sind das stets solche Fälle, bei denen die

Regulierung zwischen Resorption und Sekretion gelitten hat. Offenbar wird hier die Luft weniger rasch resorbiert als Liquor sezerniert wird, und es kommt dann in den Tagen nach der Encephalographie zu den Erscheinungen gesteigerten Hirndrucks. Besonders deutlich konnte ich dies beobachten bei dem von M. Backhaus veröffentlichten Fall von hochgradigem Hydrocephalus internus bei einem Gliosarkom des Sehnerven. Eine erneute Lumbalpunktion zeigte eine starke Druckerhöhung an und bewirkte durch Druckentlastung ein Zurückgehen der Nebenerscheinungen.

Eine andere Ursache länger dauernder Nebenerscheinungen kann durch entzündliche Vorgänge in den Meningen gebildet werden. Ich konnte dies bei Encephalitis epidemica beobachten. Bei einem solchen Fall trat mehrere Tage dauernd eine cerebrale Ataxie auf, und erneute Lumbalpunktion zeigte vorübergehende Lymphocytose und positive Eiweißreaktionen, die vorher nicht vorhanden gewesen waren. In einem Fall gab die Anlegung des Pneumocephalus artificialis den Anstoß zu dem an sich zu erwartenden tödlichen Ausgang. Es handelte sich um eine Demenz nach mehrfachen Apoplexien. Hier trat im Anschluß an die Gaseinblasung eine erneute Apoplexie mit tödlichem Ausgang auf. Dies wird sich vermeiden lassen, wenn man bei solchen Fällen entweder von der Encephalographie absieht oder sie nur unter strengster Verhütung von Druckschwankungen vornimmt. Die erneute Apoplexie wurde wahrscheinlich dadurch verursacht, daß annähernd aller Liquor abgelassen worden war und der Enddruck erheblich niedriger war als der Anfangsdruck, ein technischer Fehler, der bei solchen Fällen besonders vermieden werden muß. Die Autopsie zeigte neben mehreren alten apoplektischen Erweichungsherden eine ausgedehnte frische Gehirnblutung. Ich hätte bei diesem Fall die Gaseinblasung nicht gemacht, wenn Bingel nicht angegeben hätte, daß auch Gehirnarteriosklerotiker den Eingriff gut ertragen. Der Verlauf dieses Falles mahnt aber doch zur Vorsicht bei derartigen Erkrankungen.

Schott und Eitel kommen auf Grund ihrer Erfahrungen zu dem Resultat, daß die Nebenerscheinungen bei und nach der Auffüllung so erheblich seien, daß das diagnostisch und vor allem therapeutisch Erreichbare im Verhältnis dazu nicht groß genug sei, um ihren Patienten die Vornahme der Encephalographie weiter zumuten zu können. Ich kann mich diesem Urteil nach meinen Erfahrungen nicht anschließen. Es ist zum Teil vielleicht dadurch verursacht, daß diese Autoren nach der ursprünglichen Bingelschen Technik gearbeitet haben, und daß sich bei der Methode mit einer Punktionsnadel stärkere Druckschwankungen nicht vermeiden lassen. — Daß im allgemeinen die Nebenerscheinungen nicht übermäßig schwer sind, ist auch daraus zu ersehen, daß ich unter 31 Patienten bei 5 je 2 mal den Pneumocephalus angelegt habe.

Gelegentlich werden die Nebenerscheinungen durch Chlorylen (Kahlbaum) beseitigt, das wieder in anderen Fällen versagt.

Hautemphysem oder epidurales Emphysem ist beim Pneumocephalus artificialis bisher nicht beobachtet worden.

Indikationsstellung.

Die Diskussion darüber, ob der Pneumocephalus artificialis ein so schwerer Eingriff ist, daß man ihn den Patienten nicht zumuten darf, ist von grundlegender

Bedeutung. Ich möchte in dieser Beziehung an die Nebenerscheinungen bei der einfachen Lumbalpunktion erinnern. Auch bei dieser sind im Anfang, als noch nicht genügende Erfahrungen vorlagen, sehr unangenehme Nebenerscheinungen und auch Todesfälle gar nicht selten beobachtet worden. Trotzdem ist es gelungen, Technik und Indikationstellung so gut durchzuarbeiten, daß die von dem Erfahrenen mit richtiger Indikation ausgeführte Lumbalpunktion heute ein vollkommen ungefährlicher Eingriff ist. Wir haben auch an der Lumbalpunktion gelernt, worauf es ankommt, damit unglückliche Zufälle vermieden werden. Es sind vor allem die zu plötzlichen Herabsetzungen des intrakraniellen Drucks, die wir zu befürchten haben. Bei richtiger Technik lassen sich diese mit Sicherheit vermeiden. Auch beim Pneumocephalus artificialis lassen sich solche Vorkommnisse verhüten. Bei den meisten Fällen gelingt es sogar besser als bei der Lumbalpunktion, Druckschwankungen auszuschalten, und besonders bei Hirntumoren, bei denen ja die Druckschwankungen mit Recht gefürchtet werden, dient gerade die Gaseinblasung zur Aufrechterhaltung eines gleichmäßigen Lumbal- und Gehirndrucks. Genau wie bei der Lumbalpunktion werden wir auch beim Pneumocephalus auf eine einwandfreie Technik das größte Gewicht legen müssen. Daneben haben wir die Aufgabe, in jedem einzelnen Fall nach bestem Wissen und Gewissen abzuwägen, ob das diagnostisch und therapeutisch Erreichbare so bedeutend ist, daß wir dem Patienten die unangenehmen Nebenwirkungen und evtl. Gefahren des Eingriffs zumuten dürfen.

Es gibt in dieser Richtung verschiedene ausschlaggebende Gesichtspunkte. Vor allem ist zu bedenken, daß wir schon von der Lumbalpunktion her für viele Fälle generell voraussagen können, ob schwerere Nebenerscheinungen oder Gefahren zu erwarten sind oder nicht. So wissen wir, daß Paralytiker, Kranke mit Schwachsinn und mit epileptischer Demenz den Eingriff der Lumbalpunktion mit auffallend geringen Beschwerden ertragen. Das gleiche gilt für solche Fälle von dem Pneumocephalus. Wir wissen weiter, daß bei Hirntumoren das plötzliche Absinken des Lumbaldrucks wegen der Gefahr der Blutung in den Tumor und der Einpressung der Medulla oblongata in das Foramen magnum gefährlich ist. Wir können aber bei der Gaseinblasung gerade diese Gefahren vermeiden. Bei entzündlichen Vorgängen der Meningen wird der Pneumocephalus meist gut ertragen und ist nicht selten von wesentlicher subjektiver, manchmal auch objektiver Besserung gefolgt wie die Lumbalpunktion. Bei der Encephalitis läßt sich nicht voraus berechnen, wie die Lumbalpunktion und die Gaseinblasung wirkt. In manchen Fällen sieht man auffallende Besserungen, in anderen — es scheint die Mehrzahl zu sein — werden die Beschwerden gesteigert und treten sogar neue subjektive Beschwerden auf. Das gleiche beobachtet man bei chronischen Reizzuständen der Meningen: Durch Lösung von Adhäsionen wirkt hier der Pneumocephalus oft sehr günstig, in anderen Fällen scheinen akute Reizzustände sich daran anzuschließen, doch gehen diese regelmäßig ohne bleibende Schädigung vorüber. Die Entscheidung der Frage, ob man im Einzelfall den Pneumocephalus artificialis anlegen darf oder nicht, hängt hauptsächlich davon ab, ob der Arzt die Technik beherrscht und wie die Prognose des Krankheitsfalles an sich ist.

Bei Hirntumoren, bei denen es doch stets sehr wichtig ist, daß man, ehe operiert wird, alle für eine möglichst genaue Lokalisation brauchbaren Untersuchungsmethoden heranzieht, halte ich die Encephalographie für absolut angezeigt. Sie ist unvergleichlich weniger gefährlich als jede chirurgische Operation am Gehirn und kann zur genauen Feststellung der Operationsstelle ganz wesentlich beitragen.

Ich kann gerade in dieser Beziehung einen sehr lehrreichen Fall anführen, bei dem ich leider die Encephalographie unterlassen habe, weil sie nicht nötig zu sein schien: Es handelte sich um einen 25jährigen Mann mit Hirndruckerscheinungen und Rindenepilepsie nach Trauma. Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigten ohne Gaseinblasung eine Impression in der Gegend des rechten Scheitelbeins mit Anspießung des Gehirns. Außerdem war die Wassermannsche Reaktion in Blut und Liquor stark positiv. Die Encephalographie wurde vor der Operation in Erwägung gezogen, aber bei der anscheinenden Klarheit der Verhältnisse für unnötig erachtet und unterlassen. Es wirkte bei mir ein gewisses autosuggestives Moment mit; ich wollte dem Patienten den Eingriff nicht zumuten, der mir nur durch die diagnostische Neugier des Arztes indiziert zu sein schien. Der Kranke wurde operiert (Dr. von Meer), das einspießende Knochenstück entfernt, am Tag nach der Operation trat der Tod ein, und die Autopsie zeigte, daß nach hinten von der Impression im Parietallappen ein über kastaniengroßes Gliom saß. Wahrscheinlich wäre der klinisch nicht vermutete Tumor durch die Encephalographie aufgedeckt worden. Ob wir ihn ätiologisch richtig gedeutet hätten, muß ich allerdings angesichts der positiven Wassermannschen Reaktion bezweifeln.

Es sei hier noch ein anderer Fall angeführt, bei dem ich aus klinischen Erwägungen heraus den Eingriff nicht gemacht habe: Es handelte sich um einen 25jährigen Mann, der wegen Brustbeschwerden ins Krankenhaus aufgenommen war. Er litt außerdem an Kopfdruck und mäßigen Intelligenzstörungen im Anschluß an einen kleinen Granatsplittersteckschuß im linken Stirnhirn. Auch hier war das diagnostische Interesse an der Encephalographie außerordentlich rege. Ich habe aber den Eingriff unterlassen von dem Gesichtspunkt aus, daß solche Steckschüsse nicht selten von ruhenden Infektionen begleitet sind, die durch den Eingriff unter Umständen reaktiviert werden könnten.

Ich habe diese beiden Fälle angeführt, weil sie gute Beispiele dafür sind, welche Gesichtspunkte für die Vornahme oder Ablehnung des Eingriffs maßgebend sein können. In beiden Fällen habe ich den Eingriff abgelehnt, weil die zu erwartenden diagnostischen Aufschlüsse mir nicht so praktisch wichtig erschienen, daß ich den Kranken die Unannehmlichkeiten und Gefahrsmöglichkeiten des Verfahrens zumuten wollte. Bei dem zweiten Fall, bei dem eine Trepanation nicht in Frage kam, war dies zweifellos richtig, dagegen würde ich in Zukunft bei Fällen der ersten Kategorie, bei denen eine Trepanation an und für sich notwendig ist, vor der Trepanation encephalographieren.

Diese Notwendigkeit wird durch die beiden folgenden Fälle sehr deutlich demonstriert:

Frau L., etwa 30 Jahre alt, im Jahre 1914 beobachtet. Mitralinsuffizienz. Anfälle von Rindenepilepsie. Das „krampfende Zentrum" wird in den rechten Zentralwindungen angenommen. Das Röntgenbild des Schädels ließ an dieser Stelle eine deutliche Knochenverdickung erkennen. Da die Anfälle sich immer mehr häuften, wurde trepaniert (Dr. von Meer). Als Ursache fanden sich embolische Erweichungsherde in größerer Zahl an der angenommenen Stelle. Die Knochenverdickung war sekundäre Apposition über der geschrumpften Hirnpartie. Der Patientin wurde durch die Operation nicht genützt. Sie ist nach mehreren Monaten gestorben.

F. L., 25 Jahre alt, im Jahre 1919 beobachtet. Schrumpfniere. Hochgradige Stauungspapille, links mehr als rechts. Lumbaldruck dauernd zwischen 300 und 450 im Liegen. Wegen des hochgradigen Hirndruckes und hinzutretender Lokalzeichen, die für eine

Herderkrankung am Brocaschen Sprachzentrum und dem unteren Teil der linken Zentralwindungen sprachen, Trepanation. Keine Herderkrankung nachweisbar, ebenso bei der später gemachten Autopsie.

Diesen beiden Patienten hätten wir die Trepanation ersparen können, wenn wir vorher encephalographiert hätten.

Anders ist für mich die Indikationsstellung bei solchen Fällen, denen wir nach unsern bisherigen Kenntnissen auf keine andere Weise sicher helfen können. Hierher gehören z. B. die Epilepsien. Die Epilepsie ist ein Zustandsbild, dem die verschiedensten Krankheiten zugrunde liegen können. Die Krankheit ist meist so schwer und greift derartig in die ganze Lebenshaltung des Betroffenen ein, daß wir meiner Ansicht nach in jedem Fall die Verpflichtung haben, die Pathogenese nach allen Richtungen möglichst klar zu stellen, weil sich unter Umständen therapeutische Konsequenzen ergeben können. Wenn auch diese Aussichten nach dem heutigen Stand unseres Wissens noch recht gering sind, so haben wir doch die Pflicht, mit allen Mitteln nach Wegen zu suchen, auf denen wenigstens ein Teil der Fälle der Heilung zugeführt werden kann. Wenn schon heute bei manchen Fällen von Rindenepilepsie die chirurgische Entfernung des krampfenden Zentrums von Erfolg ist, so haben wir allen Grund festzustellen, ob nicht in solchen Fällen der weniger eingreifende Pneumocephalus artificialis vielleicht die gleichen Dienste leistet. Möglicherweise ergeben sich aus dem Verfahren für einzelne Fälle auch andere Indikationen, z. B. operative Entfernung von Tumoren, Lösung von Verwachsungen u. dgl. Ich werde aus diesen Gründen in Zukunft womöglich bei allen Epilepsiefällen den Pneumocephalus artificialis machen, solange nicht ausgedehnte Erfahrungen zeigen, daß die günstigen Aussichten allzu gering sind. Bei den 3 Fällen von Epilepsie, bei denen ich bisher das Verfahren angewandt habe, waren die Nebenerscheinungen auffallend gering (s. u.).

Auch bei der progressiven Paralyse sind bisher die Heilungsaussichten noch so gering, daß ich den Eingriff für indiziert halte, schon um genaueren Einblick in die Pathogenese dieser Krankheit zu erhalten. Auch die Paralytiker ertragen das Verfahren mit auffallend geringer Belästigung und anscheinend ohne jeden Schaden. Ich gebe in der Regel am Tag der Encephalographie oder an dem darauffolgenden Tage Salvarsan, von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß bei der dadurch provozierten Liquorsekretion das Mittel möglicherweise leichter an die Krankheitsherde herangebracht wird (siehe den therapeutischen Abschnitt).

Ebenso halte ich den Pneumocephalus artificialis für angezeigt bei Fällen von Idiotie, Turmschädel, Mikrocephalus, Hydrocephalus u. dgl., um über die Pathogenese genaueren Aufschluß zu erhalten und evtl. auch therapeutische Anzeigen zu bekommen. Auch bei einem Fall von Huntingtonscher Chorea habe ich das Verfahren angewandt. Es wurde auffallend gut ertragen.

Bei Meningitiden habe ich bisher nicht encephalographiert. Hier gab mir bisher schon die Lumbalpunktion mit Entfernung großer Liquormengen, die durch Normal- oder Immunserum ersetzt wurden, verhältnismäßig recht befriedigende Resultate (siehe aber unten im therapeutischen Teil).

Dagegen scheinen mir Folgezustände von Meningitis in manchen Fällen eine Indikation für den Pneumocephalus artificialis darzustellen, weil hier die

Störungen häufig durch meningeale Verklebungen und Verwachsungen verursacht sind. Hier kann das Verfahren von diagnostischem und therapeutischem Wert sein.

Kranke mit Encephalitis epidemica reagieren oft sehr stark auf den Eingriff. Man wird sich in jedem einzelnen Fall genau überlegen müssen, ob er indiziert ist. Es gibt aber Fälle, die so schwer sind, daß man mit keiner anderen Therapie etwas erreicht. Hier halte ich das Verfahren für einen berechtigten diagnostischen und therapeutischen Versuch, weil oft meningeale Verklebungen und Verwachsungen mit im Spiel sind.

Alle diese Indikationen möchte ich zunächst als vorläufige ansehen. Weitere Erfahrungen an einem großen Material werden sie wahrscheinlich in manchen Richtungen einschränken oder erweitern. Soviel kann ich auf Grund meines Materials sagen, daß ich außer dem oben erwähnten Fall von Apoplexie keine bleibende schwere Schädigung gesehen habe. Auch diese Schädigung wird sich wahrscheinlich vermeiden lassen, wenn man aufs genaueste auf Druckkonstanz achtet. Doch steht bei arteriosklerotischen Apoplektikern der zu erwartende Gewinn wohl nicht im Verhältnis zu den evtl. vorhandenen Gefahren. Aber auch hier verändert sich die Indikationstellung, sobald es sich um jüngere Individuen handelt, bei denen keine erhebliche Blutdrucksteigerung besteht, und bei denen es gilt festzustellen, ob der apoplektische Insult nicht durch einen Tumor oder eine andere Krankheitsursache bedingt ist. Auf alle Fälle wird man bei den meisten Kranken, bei denen man eine Trepanation für angezeigt hält, vorher einen Pneumocephalus artificialis anlegen, wenn noch genügend Zeit dazu vorhanden ist; denn es ist wohl zweckmäßig, mit der Operation zu warten, bis das Gas wieder resorbiert ist.

Im einzelnen Fall wird der Arzt, der noch nicht mit dem Verfahren vertraut ist, die Indikationen enger stellen müssen als der, der schon über sehr große Erfahrungen auf diesem Gebiet verfügt und mit der Technik vertraut ist.

Resorption des Gases.

Ich kann Bingels Angaben durchaus bestätigen, daß sich nach zwei Tagen im allgemeinen das eingeblasene Gas nicht mehr nachweisen läßt, und daß die Bilder schon nach wenigen Stunden weniger deutlich werden. In einzelnen Fällen ist aber offenbar die Resorption verlangsamt. So war bei einem ausgedehnten Hydrocephalus meiner Beobachtung (Fall 3) noch nach zehn Tagen Luft in den Ventrikeln nachweisbar ohne Störungen zu machen. Wenn die Liquorsekretion rascher vor sich geht als die Resorption — und das ist vielleicht bei manchen Fällen von Hydrocephalus die hauptsächlichste Ursache —, so kann es zu Hirndruckerscheinungen kommen, die leicht durch eine entlastende Lumbalpunktion zu beseitigen sind. Vielleicht wird es aber gelingen, den Druck auf längere Zeit herabzusetzen, wenn man nach Bingels Vorschlag die leichter resorbierbare Kohlensäure verwendet (vgl. den therapeutischen Teil). Eine erneute Lumbalpunktion zeigt häufig die Ursache des Fortbestehens von Beschwerden. Oft findet man Druckerhöhung, einmal fand ich Druckerniedrigung, die auf einer durch Encephalitis epidemica bedingten Verlangsamung der Liquorsekretion zu beruhen schien. Herstellung normalen Drucks durch Seruminfusion schien günstig zu wirken.

Was wird durch die Encephalographie dargestellt?

Zunächst bringt das Encephalogramm normalerweise die mit Luft gefüllten Subarachnoidalräume, die Seitenventrikel und den dritten Ventrikel des Gehirns zur Darstellung. Da aber das Gehirn mit diesen Räumen von der für Röntgenstrahlen schlecht durchlässigen Schädelkapsel umhüllt ist, so werden diese Räume nicht objektiv, der Wirklichkeit entsprechend, sondern in starker Abdämpfung dargestellt. Ferner müssen die gasgefüllten Räume in der Strahlenrichtung eine gewisse minimale Tiefe haben, um im Bild überhaupt erkennbar zu werden. Daß auch durch einen sehr dicken Schädel hindurch die Ventrikel darstellbar sind, möge die nebenstehende Abb. 2 zeigen. Sie stammt von einer an Apoplexie verstorbenen Patientin (Fall 11), bei der die Lumbalpunktion und Lufteinblasung nach dem Tod vorgenommen wurde. Es bestand bei ihr eine starke Atrophie der beiden



Abb. 2. Postmortale Encephalographie bei apoplektischer Gehirnatrophie und stark verdickter Schädelkapsel. Fall 11 ($^1/_2$ natürl. Größe).

Stirnlappen mit Verdickung der Schädelkapsel, stellenweise auf über 2 cm. Trotzdem kamen die mäßig erweiterten Seitenventrikel und der dritte Ventrikel im Röntgenbild zur Erscheinung.

Es ist schwer anzugeben, welcher Grad von Gehirnfurchenzeichnung als normal anzusehen ist. Jeder muß sich die Erfahrung darüber an einer Reihe von Bildern selbst erwerben. So viel ist sicher, daß das Fehlen jeder Hirnfurchenzeichnung in einer sonst einwandfreien Aufnahme nicht normal ist. Es handelt sich dann entweder um Verklebungen der Meningen mit Verhinderung des Gaseintritts oder um Hirnschwellung, wie ich sie bei Encephalitis epidemica gelegentlich feststellen konnte.

Man bekommt sehr bald auch ein Urteil darüber, wann eine vermehrte Gasfüllung der Hirnfurchen vorliegt. Gerade zu ihrer Beurteilung scheint mir die Aufnahme am sitzenden Patienten geeigneter, weil hier die Einstellung der Gasblasen infolge des Auftriebs durch die Drehung des Schädels bei den verschiedenen Aufnahmerichtungen nicht verändert wird, während man am liegenden

Schädel, wenn die seitlichen Aufnahmen nach der frontoccipitalen gemacht werden, nicht so selten eine scheinbare Stirnhirnatrophie zu sehen bekommt. Da nun echte Stirnhirnatrophien vorkommen und durch das Encephalogramm nachweisbar sind, so muß auf jeder Röntgenaufnahme vermerkt werden, ob sie am sitzenden oder am liegenden Patienten gemacht worden ist.

In selteneren Fällen scheinen die Luftblasen sich auch subdural ansammeln zu können, wie Abb. 3 und 4 zeigen.

Auch für die Darstellung der Ventrikel gilt der oben angeführte Satz, daß eine gewisse minimale Tiefe des Luftraumes in der Strahlenrichtung notwendig ist, damit dieser überhaupt in Erscheinung tritt. Ver-

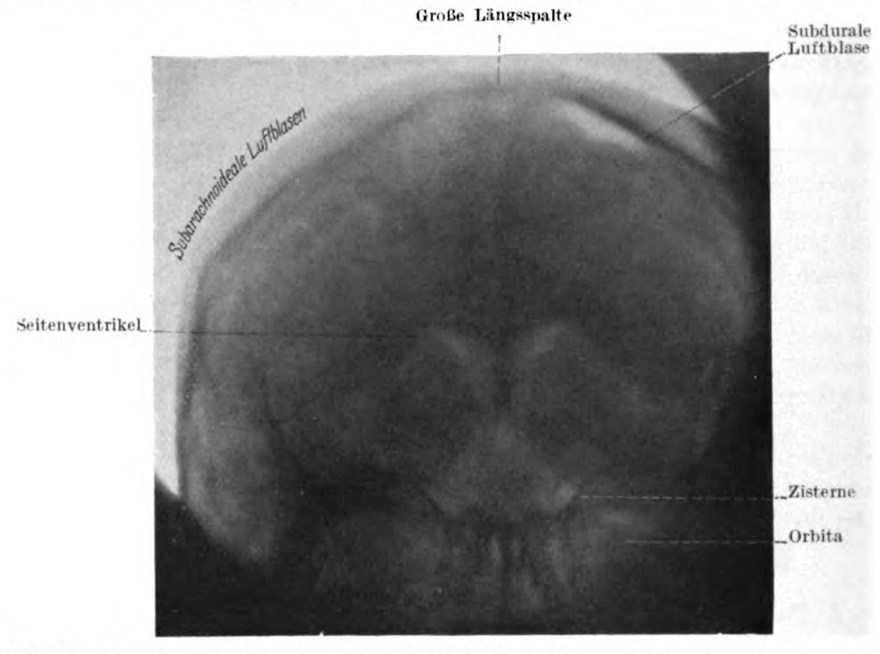


Abb. 3. Encephalitis epidemica. Fall 16. Occipitofrontalaufnahme. $^1/_2$ natürlicher Größe.

suche, sich die topographischen Verhältnisse bei Schirmdurchleuchtungen mit Einstellung des Schädels in verschiedene gerade und schräge Durchmesser klarzumachen, scheitern daran, daß man auch mit bestadaptiertem Auge zwar die Ventrikelfüllung erkennen kann, aber über Einzelheiten keinen genügend scharfen Eindruck bekommt. Schott und Eitel haben versucht, am Heiderichschen Modell über diese Verhältnisse Klarheit zu bekommen. Ich selbst bin bei Herrn Prof. Heiderich[1]) in Bonn gewesen, und dieser hat mir in liebenswürdigster Weise die einschlägigen Verhältnisse am Modell und an anatomischen Präparaten eingehend gezeigt. Auf Grund dieser sehr instruktiven Belehrungen zusammen mit meinen Röntgenbildern bin ich zu folgender Anschauung gekommen: bei den seitlichen Aufnahmen bekommt man die Vorderhörner, die mitt-

[1]) Anatom. Hefte (Merkel-Bonnet) Bd. 56, S. 475; Zentralbl. f. Chirurg. 1919. Nr. 5; Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 26. Stereoskopische Bilder zur Gehirnschädeltopographie. München: J. F. Bergmann 1920.

leren Teile und den an die Mittelpartie angrenzenden Teil des Hinterhorns meist deutlich zur Darstellung. Die Spitze des Hinterhorns ist manchmal so schmal ausgezogen, daß sie im Bild kaum in Erscheinung tritt und bei vielen Aufnahmen nur geahnt werden kann, wenn man ihre Lage vom Modell oder vom anatomischen Präparat her schon vorher kennt. In diesem Fall gelingt es dann oft, aus einer bis in diese Gegend reichenden, ganz zarten Aufhellung die Lage der Hinterhornspitze zu bestimmen.

Sehr viel schwieriger zu beantworten ist die Frage, ob sich das Unterhorn regelmäßig darstellen läßt. Das Unterhorn ist an sich schmal und nicht sehr umfangreich, und seine Verbindung mit der Basis des Hinterhorns wird am anatomischen Präparat nur durch einen sehr engen Spalt gebildet, dessen



Abb. 4. Encephalitis epidemica. Fall 16. Seitliche Aufnahme im Sitzen. $^1/_2$ natürl. Größe.

Lichtung bei aufrechter Kopfhaltung leicht abwärts geneigt ist. Es muß daher fraglich erscheinen, ob bei der Lumbalpunktion selbst entgegen der Schwere Liquor ab- und Gas einströmt. Dagegen ist es wohl möglich, daß dieses Ab- und Einströmen nachträglich zustande kommt, wenn der Patient mit dem Hinterkopf auf der Unterlage aufliegt, weil in dieser Lage die Verbindung zwischen dem übrigen Seitenventrikel und dem Unterhorn aufwärts gerichtet ist. Auf alle Fälle kann die Aufhellung, die durch das Unterhorn gebildet wird, wegen seiner geringen Dicke nicht sehr stark sein. Es kommt aber noch eine andere Schwierigkeit hinzu: im Subarachnoidealraum an der Basis des Hirnstamms befinden sich größere Räume, Zisternen, die besonders bei seitlicher Strahlenrichtung dem Unterhorn sehr nahe liegen. Wenn sie sich, ebenso wie der übrige Subarachnoidealraum, mit Gas füllen, so decken sie sich teilweise mit der durch das Unterhorn gebildeten Aufhellung. Daher ist an der seitlichen Aufnahme das, was vielfach als Unterhorn angesprochen wird, nicht

nur durch das Unterhorn, sondern durch die basalen Subarachnoidealzisternen, vielleicht in einem Teil der Fälle gemeinsam mit dem Unterhorn gebildet.

Bei der sagittalen, besonders der frontoccipitalen Aufnahme bekommen wir die bekannte „Schmetterlingsfigur" zu sehen. Die am meisten medial und oben gelegenen Teile, die die intensivste Aufhellung zeigen, entsprechen in der Hauptsache einem Teil des Vorderhorns und dem Mittelstück der Seitenventrikel. Wahrscheinlich fällt auch ein Teil des Hinterhorns in diese Aufhellung, die als plattenfern vergrößert erscheint, mit hinein. Schräg seitlich und unten davon bekommt man oft, aber nicht regelmäßig, eine leichte Aufhellung zu sehen, die dem Unterhorn zu entsprechen scheint, aber in der Regel wenig deutlich ist. Nach den topographischen Verhältnissen muß auch sie wieder in nahe Beziehungen zu den Zisternen der Hirnbasis treten.

Ich habe versucht, durch stereoskopische Aufnahmen[1]) in diesen Fragen mehr Klarheit zu schaffen. Es gelang bei der Betrachtung der Bilder



Abb. 5a. Normale Frontoccipitalaufnahme (Negativ) nach Bingel.

mit dem W. Trendelenburgschen Röntgenstereoskop[2]) einen gewissen Grad von körperlicher Empfindung zu erzielen, aber die Raumbilder hatten etwas Verschwommenes, und Ausmessungen vorzunehmen, wie ich erhofft hatte, erwies sich als unmöglich. Die Verschwommenheit der Raumbilder hat ihre Ursache sicher darin, daß die Einzelbilder dadurch, daß die Tiefe der Lufträume in der Strahlenrichtung nicht überall groß genug ist, keine naturgetreuen Abbildungen geben. Die stereoskopischen Bilder der Ventrikel wurden um so besser, je mehr diese erweitert waren, und in Fällen der letzteren Art werden auch Ausmessungen an dem Trendelenburgschen Betrachtungsapparat möglich sein. Zur Frage des normalen Unterhornbildes hat die stereoskopische Betrachtung keine Entscheidung gebracht.

Zur Frage der stereoskopischen Encephalographie ist noch folgendes zu sagen: Da bei sagittalen Aufnahmen die Antikathode je etwa 3 cm nach rechts und links gegen die Medianebene verschoben werden muß, so kommen die spaltförmigen Gebilde der

[1]) Die meisten dieser Aufnahmen wurden von Herrn Dr. Jackle gemacht.

[2]) Herr Prof. Martius-Bonn war mir bei der Benutzung des in der dortigen Frauenklinik aufgestellten Trendelenburgschen Apparates behilflich. Vgl. Wilh. Trendelenburg: Stereoskopische Raummessung an Röntgenaufnahmen. Berlin: Julius Springer 1917.

Medianebene (große Hirnspalte, dritter Ventrikel usw.) im Bild gar nicht zur Darstellung und sogar die Darstellung des einen oder anderen Seitenventrikels kann versagen, wenn der vom Strahlengang schräg getroffene Luftraum nicht die nötige Tiefe hat. Das ist ein weiterer Grund dafür, daß hier die Röntgenstereoskopie nicht befriedigt. Wir verfügen über reichliche Erfahrungen in dieser Richtung.

Zwischen den Seitenventrikeln sieht man bei der Sagittalaufnahme das Septum pellucidum, darunter den dritten Ventrikel. Der Aquaeductus Sylvii und der vierte Ventrikel sind in der Regel nicht sichtbar. Aufhellungen in der Gegend, in der sie zu suchen wären, werden durch die luftgefüllten Zisternen gebildet.

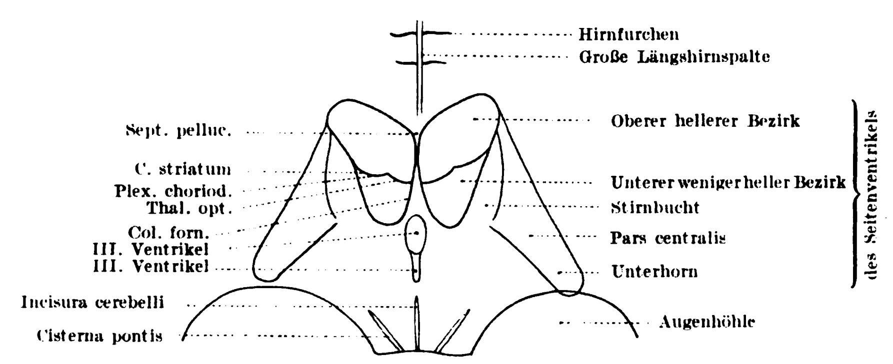


Abb. 5b. Fronto-Occipitalaufnahme, Übertischröhre, Platte unten, Rückenlage des Kranken Fall von Neuritis retrobulbaris). Druck: 250, Sauerstoff: 90, Liquor: 90.

Oberhalb der Ventrikelaufhellung findet man die große Längshirnspalte, die aber oft fehlt, sobald die Aufnahme nicht ganz streng sagittal und genau zentral erfolgt. Unterhalb des dritten Ventrikels finden sich streifenförmige Aufhellungen, die ebenfalls nicht immer sehr deutlich sind. Sie entsprechen den mit Gas gefüllten Zisternen an der Hirnbasis.

Weitere Einzelheiten sind aus Abb. 5 (nach Bingel) zu ersehen.

In manchen Fällen gelingt es auch, mit einiger Wahrscheinlichkeit bestimmte Furchen der Gehirnoberfläche zu identifizieren; besonders die Fossa Sylvii und Inselgegend gibt oft stärkere Aufhellungen auf den sagittalen Aufnahmen, während die seitlichen Aufnahmen daneben öfters den Sulcus corporis callosi und callosomarginalis erkennen lassen. Andere Furchen im einzelnen festzustellen, erscheint in den meisten Fällen gewagt.

Pathologische Befunde.

Während normalerweise das Einströmen des Gases und der Liquorabfluß in gleichmäßig entsprechenden Mengen vor sich geht, so daß keine stärkeren Druckschwankungen entstehen, macht in anderen Fällen das Einströmen des Gases Schwierigkeiten. Ob dabei immer krankhafte Veränderungen vorliegen müssen, erscheint mir fraglich. Ich habe dieses Verhalten gelegentlich bei Kindern beobachtet und halte es für möglich, daß hier die von Liquor umspülten Räume so klein sind, daß das Aufsteigen der Gasperlen einen zu großen Widerstand bietet. Hier mögen sich diese Räume ähnlich verhalten wie Glascapillaren, in denen ein Aufsteigen von Gas gegen eine Flüssigkeitsfüllung sehr

erhebliche capillare Widerstände zu überwinden hat. Beim Erwachsenen sind aber nach unseren Erfahrungen die von Liquor durchflossenen Räume so groß, daß das Gas normalerweise so gut wie ungehindert aufsteigen kann. Bei starker Abbiegung der Halswirbelsäule während der Gaseinblasung kann das Aufsteigen des Gases nach dem Schädel zu zeitweilig behindert sein. Es erfolgt dann leicht, wenn man den Kopf nach vorn und rückwärts etwas bewegt.

Unter krankhaften Verhältnissen kann von vornherein die Gaseinblasung erschwert sein. Ich habe dies nur dann feststellen können, wenn noch deutliche andere Anzeichen für Entzündungsvorgänge in den Hirn- und Rückenmarkshäuten oder Folgen von solchen vorhanden waren. Häufig gelang es dann unter leichter Erhöhung des Drucks in der Druckflasche die Adhäsionen so zu lösen, daß das Einströmen ermöglicht wurde.

Bei einzelnen Fällen werden durch die Gaseinblasung Schmerzen in bestimmten Rückenmarksegmenten ausgelöst. Dabei strömt nur eine gewisse kleinere Menge Liquor ab und durch Gaseinblasung unter verstärktem Druck gelingt eine stärkere Füllung nicht. Das Encephalogramm zeigt an, daß kein Gas in die Schädelhöhle gelangt ist. Es handelt sich um Fälle, wie sie von Bingel, Wideroe und Josefson beschrieben worden sind. Hier ist der Lumbalkanal nach oben vollständig abgeschlossen. Die segmentären Schmerzen und die Menge des abgelassenen Liquors und eingelassenen Gases lassen eine Höhendiagnose des Hindernisses stellen. Es lagen bei diesen Fällen extramedulläre Prozesse im Bereich des Rückenmarks vor, und zwar entweder Tumoren oder Kompressionen durch Wirbelcaries oder Wirbelosteomyelitis. Bingel schätzt den Rauminhalt des Lumbalkanals auf etwa 60 ccm (beim Erwachsenen). Er hofft, daß die Beobachtung der Liquorneubildung bei absolutem Abschluß die Frage entscheiden lassen wird, ob die Liquorabsonderung nur eine Funktion der Plexus chorioidei ist oder ob auch die Meningen des Rückenmarks daran teilnehmen. Für die Diagnose des örtlichen Krankheitsprozesses empfiehlt er die fraktionierte Liquoruntersuchung. Es ist bisher nicht gelungen, die artifizielle Pneumorachis im Röntgenbild zur Darstellung zu bringen. Es ist auch nicht zu erwarten, daß dies gelingen wird, weil, wie oben besprochen, die Tiefe der Luftsäule in der Strahlenrichtung zu gering ist, als daß sie im Röntgenbild in Erscheinung träte.

Das Eindringen des Gases in die Schädelhöhle wird von den meisten Patienten spontan als schmerzhaft angegeben. Dabei läßt sich bei Auscultation der Wirbelsäule feststellen, daß der Schmerz immer dann angegeben wird, wenn das Gasperlgeräusch zu hören ist.

Während normalerweise sowohl die Subarachnoidealräume als die Ventrikel — letztere durch die Foramina mediale Magendi und lateralia Luschkae — sich mit Gas füllen, kann diese Füllung unter krankhaften Verhältnissen ausbleiben. Will man in dieser Richtung Diagnosen stellen, so ist immer unerläßliche Voraussetzung, daß die Röntgenaufnahmen einwandfrei sind.

Die Füllung der Subarachnoidealräume kann ganz oder teilweise gestört sein. In der Regel handelt es sich dabei um meningeale Entzündungsvorgänge. Bei einem meiner Fälle bin ich geneigt anzunehmen, daß eine akute Gehirnschwellung vorlag.

Örtliches Ausbleiben der Füllung der Subarachnoidealräume ist recht schwierig mit Sicherheit festzustellen, weil diese Füllung je nach der

Kopfhaltung bei und nach der Lumbalpunktion nicht ganz gleichmäßig eintritt. Ich möchte mir daher über diesen Punkt kein Urteil erlauben.

Leichter zu beurteilen sind abnorm starke Füllungen der Subarachnoidealräume, besonders wenn der Kranke von der Lufteinblasung bis zur Röntgenaufnahme immer sitzende Körperhaltung eingenommen hat. Sie lassen Schlüsse zu auf einen örtlichen oder allgemeinen Hydrocephalus externus, dem meist eine örtliche oder allgemeine Gehirnatrophie entspricht. Meist ist der Hydrocephalus externus auch mit einem mäßigen Grad von Hydrocephalus internus verbunden; die Seitenventrikel und besonders auch der dritte Ventrikel finden sich dann erweitert.

Ob die sicher nachgewiesene einfache Altersatrophie des Gehirns im Encephalogramm durch vermehrte Gasfüllung der Subarachnoidealräume zu erkennen ist, bezweifle ich stark. Einige meiner Beobachtungen sprechen dagegen. Nach den neuerlichen Befunden von H. Loeschcke und Hedda Weinnoldt reagiert der Schädelknochen auf diese Altersatrophie des Gehirns mit Resorption an der Außenseite und Apposition an der Tabula interna, so daß gar keine Erweiterung der Subarachnoidealräume zustande zu kommen braucht. Selbst eine Erweiterung der Ventrikel kann dabei nach meinen Beobachtungen fehlen. Findet man in höherem Alter eine starke Erweiterung der Hirnfurchen, so muß eine stärkere Hirnatrophie vorliegen, als es dem Prozeß des Alterns allein entspricht (Arteriosklerose, Erweichungsherde u. dgl.).

Örtliche Hirnatrophien findet man vor allem bei Apoplektikern mit alten Erweichungsherden. Diese örtlichen Atrophien sind wahrscheinlich auch nach embolischen Erweichungsherden nachzuweisen. Starke örtliche Hirnatrophie im Bereich eines Stirn- und Scheitellappens fand ich bei einem Fall von familiärer degenerativer Huntingtonscher Chorea, dabei bestand allgemeine Atrophie mit mäßiger Erweiterung der Ventrikel (s. u.). Auch bei Paralysen ist die Atrophie nicht gleichmäßig über die Hirnwindungen verteilt. Hier besteht aber die Möglichkeit, daß durch meningeale Adhäsionen die Atrophie stellenweise verdeckt wird. Auch bei Plagiocephalen findet man örtliche Atrophien (s. u.).

Ob das vollständige Fehlen jeder Ventrikelzeichnung — einwandfreie Röntgenaufnahmen vorausgesetzt — normalerweise vorkommt, muß als recht zweifelhaft angesehen werden. Daß dieses Fehlen häufiger beobachtet wird, als wir nach unseren bisherigen Erfahrungen vielleicht erwarten, beweist nichts gegen diese Ansicht. Wo ein genauerer Aufschluß über die Ursache unbedingt notwendig ist, könnte dieser in manchen Fällen durch Ventrikelpunktion mit direkter Gaseinfüllung erstrebt werden. In seltenen Fällen mag die Lichtung der Ventrikel so eng sein, daß sie kein Kontrastbild gibt. Mit dieser Möglichkeit hat man besonders bei ganz kleinen Kindern zu rechnen, bei denen ja auch wie schon erwähnt das Aufsteigen der Luftblasen in den Lumbalkanal behindert sein kann. Bei Erwachsenen ist das Fehlen der Ventrikelzeichnung meist eine Folge von meningealen Adhäsionen, die ja nicht immer klinische Symptome zu machen brauchen. Von Autopsien her, kennen wir die Trübung der weichen Hirnhäute, die in der Regel als Folge entzündlicher Vorgänge anzusehen ist, ohne daß wir in jedem Fall aus der

Vorgeschichte klinische Anhaltspunkte hierfür haben. Fehlen beider Ventrikelbilder bei gutem Gasgehalt der Subarachnoidealräume möchte ich, bis weitere andersartige Beobachtungen vorliegen, für pathologisch halten.

Fehlen eines Ventrikels bei sagittaler Aufnahme braucht nicht unbedingt pathologisch zu sein. Es kann vorkommen, wenn die Röntgenröhre nicht ganz medial eingestellt war. Wir haben es mehrfach bei den stereoskopischen Aufnahmen beobachtet, bei denen absichtlich die Antikathode seitlich verschoben wurde (s. o.). Wenn aber bei genau zentrierten Sagittalaufnahmen ein Seitenventrikel fehlt, so ist mit Sicherheit anzunehmen, daß ein abnormer oder krankhafter Befund vorliegt. Meningeale Adhäsionen allein können nicht die Ursache davon sein, sondern entweder ist der betreffende Ventrikel aus irgendeiner Ursache abnorm klein oder die Kommunikation zwischen beiden Seitenventrikeln ist gestört. Besonders wichtig in diagnostischer Beziehung ist das Fehlen eines Ventrikels bei seitlicher Verschiebung und Formveränderung des anderen. Die Ursache ist fast immer ein Hirntumor, in einem Bingelschen Fall auch eine otogene Pachymeningitis.

Erweiterungen eines Ventrikels oder eines Teils eines solchen scheinen in seltenen Fällen als angeborene Anomalie vorzukommen; meist sind sie Folge örtlichen Hirnschwunds in der gleichseitigen Hemisphäre infolge krankhafter Veränderungen.

Erweiterung beider Ventrikel kann, wenn sie nicht sehr hochgradig ist, Begleiterscheinung allgemeinen Hirnschwunds sein. Höhere Grade von Erweiterung beider Ventrikel sind Teilerscheinungen des Hydrocephalus internus, der meist durch entzündliche Vorgänge oder auch durch Tumoren (s. Fall 3) bedingt ist.

Formveränderungen der Ventrikelaufhellungen haben, wenn sie symmetrisch sind, möglicherweise nicht viel zu sagen; ihre Bedeutung muß erst noch genauer klargestellt werden. Bei Verziehungen oder Verschiebungen einer Seite nach oben, seitlich oder nach unten sind fast immer Tumoren als Ursache anzunehmen. Die gleichen Bilder können natürlich auch Gummen und Konglomerattuberkel machen.

Der dritte Ventrikel ist meist spaltförmig oder sehr wenig breit. Kreisförmige Erweiterung seines Bilds wird nach Bingel besonders bei Stauungspapille regelmäßig beobachtet. Man findet sie auch bei Apoplexien mit sekundärem Gehirnschwund. Seitliche Verschiebung des dritten Ventrikels findet sich bei Tumoren und gelegentlich bei Plagiocephalen, bei denen man auch ungleiche Größe der Seitenventrikel beobachtet. Fehlen des dritten Ventrikels im Encephalogramm braucht nicht pathologisch zu sein. Bei seiner geringen Dicke kann er durch eine geringe Abweichung der Strahlenrichtung zum Verschwinden gebracht werden.

Die Zisternen an der Hirnbasis geben manchmal spaltförmige, schräg von lateral oben nach medial unten ziehende Aufhellungen bei sagittaler Aufnahme (s. Abb. 3 und 5). Einseitiges Fehlen dieses Spalts wurde von Bingel schon für die Diagnose Kleinhirntumor verwertet. Der Zisternenschatten ist aber nicht immer so deutlich abgegrenzt. Auf der seitlichen Aufnahme deckt er sich zum Teil wohl mit dem Unterhorn (s. o.). Vergrößerungen findet man bei Hirnatrophien recht häufig.

Die große Längsspalte findet sich normalerweise medial. Sie ist nicht in allen Bildern deutlich. Verschiebungen nach einer Seite können verschiedene Ursachen haben: Plagiocephalie, einseitiger Hirnschwund, Tumoren usw.

Eigene klinische Beobachtungen.

Bei Hydrocephalus internus mit außerordentlich dünnem Schädel ist es auch früher schon ohne Gaseinblasung gelegentlich gelungen, Röntgenbilder der Juga cerebralia bzw. der Hirnwindungen zu erhalten. Warum dies in einzelnen Fällen gelang, in den meisten aber nicht, ist nicht recht klar.

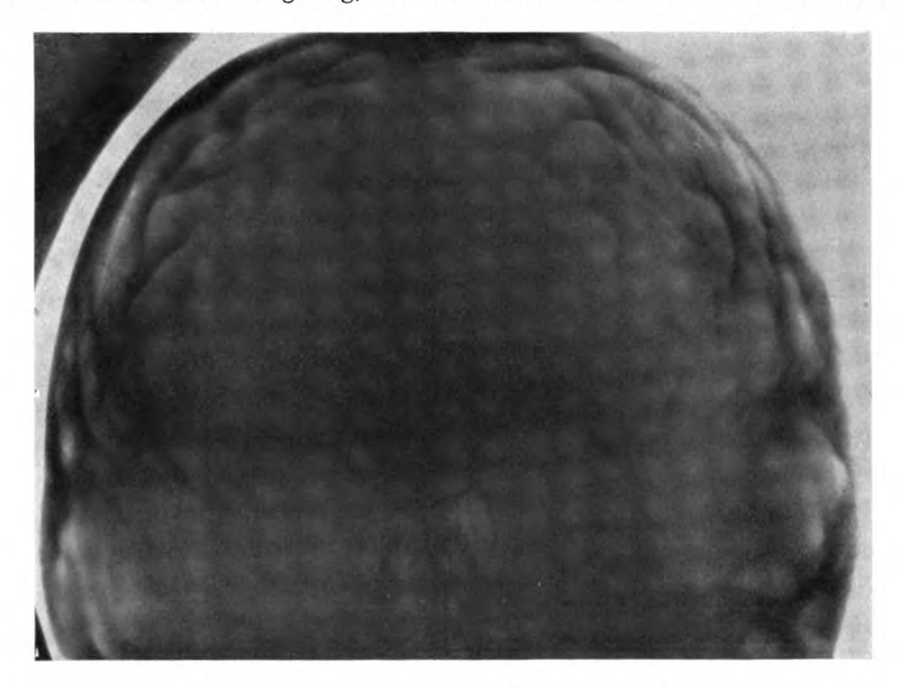


Abb. 6. Hydrocephalus internus, 15 Jahre alt, ohne Gaseinblasung. Occipitofrontalaufnahme. $^1/_2$ natürliche Größe.

Wahrscheinlich ist zur Entstehung guter Bilder notwendig, daß der Schädelknochen außerordentlich dünn ist. Abb. 6 zeigt einen **hochgradigen Hydrocephalus internus,** dessen Röntgenbild wir im Jahr 1913 ohne Lufteinblasung hergestellt haben. Man sieht an ihm die sehr breiten Hirnwindungen schön und plastisch. Selbstverständlich gibt das Röntgenbild über die Weite der Ventrikel keinen direkten Aufschluß. Bei anderen Fällen von Hydrocephalus sind uns derartige Bilder nie gelungen.

Bei der Anlage des Pneumocephalus artificialis kam es uns darauf an, vor allem auch festzustellen, wieweit die einzelne Röntgenaufnahme sichere Resultate gibt und wieweit die Röntgenbilder durch kleine Änderungen der Technik verändert werden. Wir haben zu diesem Zweck von einzelnen Fällen eine sehr große Anzahl von Aufnahmen gemacht. Da wir versuchten, stereoskopische Röntgenbilder herzustellen, so ließ sich

zugleich zeigen, wie die Bilder durch seitliche Verschiebung verändert werden. Von einem Fall haben wir 16 Aufnahmen gemacht, von einem andern 14, von einigen andern 8 und mehr Aufnahmen. Dabei hat sich vor allem gezeigt, daß bei schmalen Ventrikeln sehr kleine Veränderungen der Strahlenrichtung einen Ventrikel im Bild fast zum Verschwinden bringen können, wenn die Tiefe der Luftsäule nicht mehr in der Strahlenrichtung liegt. In ähnlicher Weise können die luftgefüllten Hirnfurchen in ihrem Aussehen auf dem Röntgenbild verändert werden.

Die auffälligsten Bilder erhält man naturgemäß bei stärkeren Graden von **kommunizierendem Hydrocephalus,** bei dem die Foramina Magendi und Luschkae offen sind. Der folgende Fall ist schon kurz von M. Backhaus veröffentlicht worden:

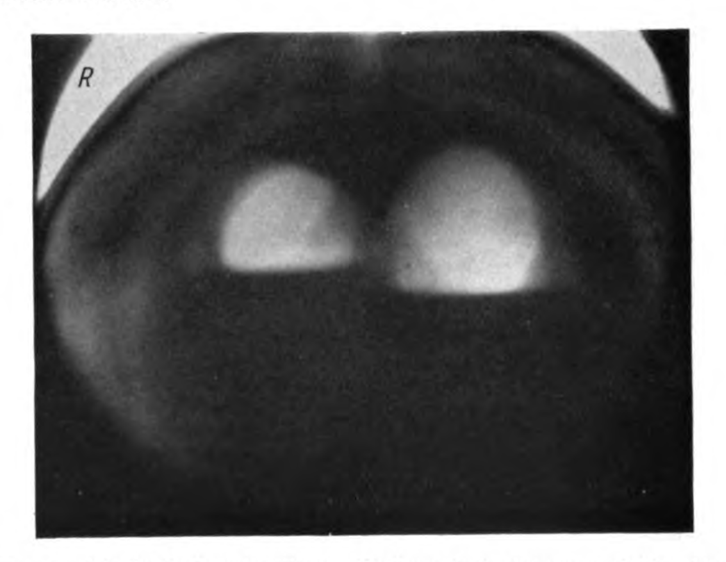


Abb. 7. Frontoccipitalaufnahme im Sitzen. Hydrocephalus internus. Fall 3. $^1/_2$ natürlicher Größe.

Fall 3. Helmut S., $5^1/_2$ Jahre alt, wurde mit $1^1/_2$ Jahren von einem Augenarzt wegen einer rasch wachsenden Geschwulst am linken Auge operiert, der Bulbus und 2 cm des Sehnerven entfernt. Von dem behandelnden Arzt wurde ein Gliom als Ursache angenommen. Der Bulbus wurde von einem Augenkliniker untersucht und eine schwere Tuberkulose des Sehnervenkopfs und der inneren Augenhäute für wahrscheinlich gehalten. Ein anderer Augenkliniker hielt die Geschwulst für ein Sarkom, das auf den Sehnerven übergegriffen hatte. Im Februar 1922 trat auf dem bisher gesunden rechten Auge schnell zunehmende Sehschwäche auf, die im Lauf weniger Monate zu völliger Erblindung führte. Seit Mai heftige Kopfschmerzen, häufiges Erbrechen, lautes Aufschreien bei Nacht, Krankenhausaufnahme 16. 2. 1922.

Das Kind ist körperlich und vor allem geistig sehr zurückgeblieben, spricht noch schlecht und ist unsauber. Befund der inneren Organe normal, der Gehirnschädel ist im Verhältnis zum Körper vergrößert. Frontoccipitalumfang 54 cm. Die Operationsnarbe am linken Auge ist glatt und zeigt keine Reizerscheinungen. Die Pupille des rechten Auges reagiert auf Licht und Konvergenz, die Sehprüfung ergab im März noch Fingerzählen in 1 m Entfernung, im Mai nur noch Lichtschein, Sehnerv vollständig atrophisch, Arterien dünn, Venen stark geschwellt, Röntgenaufnahme des Kopfes ließ keine Hirnwindungen und keine Veränderungen innerhalb der Schädelhöhle erkennen. Da von der ersten Operation her der

Verdacht auf Tuberkulose bestand, wurde das Kind mit Alttuberkulin durchgeprüft. Pirquet —, Injektion bis 0,1 g Alttuberkulin intracutan und 1 g Alttuberkulin subcutan machten weder örtliche noch Allgemeinreaktion. Dadurch ließ sich eine Tuberkulose ausschließen. Zur Differentialdiagnose zwischen metastatischem Hirntumor und Hydrocephalus internus wurde der diagnostische Pneumocephalus nach der Bingelschen Methode mit zwei Punktionsnadeln angelegt. Gleich nach dem Einstich der Punktionsnadel floß sehr reichlich Liquor ab, ohne daß der Druck wesentlich erhöht schien. Die Lufteinblasung ging langsam vor sich und schien Schmerzen zu bereiten. Sobald das Kind abgelenkt wurde und dadurch das Schreien und Pressen aufhörte, ging das Einströmen der Luft und das Abfließen des Liquors glatt vonstatten. Es wurden 120 ccm Luft eingelassen und ungefähr ebensoviel Liquor entfernt. Direkt nach der Lufteinblasung Erbrechen und Mattigkeit, am nächsten Tag leichte Benommenheit, am übernächsten Tag keine akuten Störungen mehr, eher etwas besseres Befinden als früher. Liquor: Pandy 0, Nonne 0, Wassermann 0, keine Zellver-

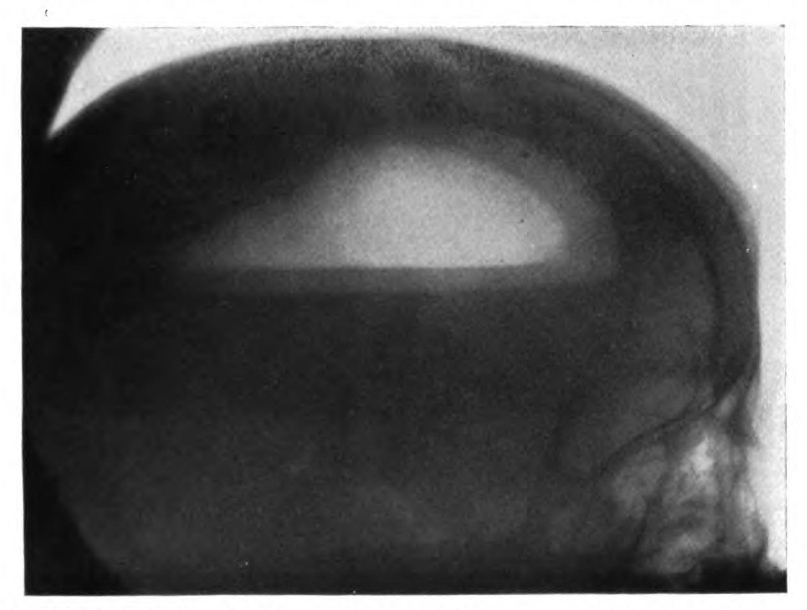


Abb. 8. Seitliche Aufnahme im Sitzen. Hydrocephalus internus. Fall 3. $^{1}/_{2}$ natürlicher Größe.

mehrung, Goldsol fraglich (Meningitiskurve?). Gleich nach der Lufteinfüllung wurden vier Röntgenaufnahmen des Schädels im Sitzen gemacht, je eine frontoccipitale und occipitifrontale und zwei seitliche. Abb. 7 zeigt eine frontoccipitale, Abb. 8 eine seitliche Aufnahme am sitzenden Patienten. Die beiden Seitenventrikel stark erweitert, zum Teil mit Luft gefüllt, im unteren Teil der Ventrikel noch Flüssigkeit mit wagerechtem Spiegel, der im linken Ventrikel tiefer stand als im rechten. Septum nicht verschoben, eine Ungleichheit der Ventrikel, die auf einen Tumor hätte schließen lassen, war nicht zu entdecken. In den Subarachnoidealräumen keine Luft, so daß eine Zeichnung der Hirnwindungen nicht zu sehen war. Bei Durchleuchtung am sitzenden Patienten nach zwei Tagen war das Bild noch ziemlich unverändert, es war nur wenig Luft resorbiert. Bei Schütteln des Kopfes deutliche Wellenbewegung der Flüssigkeit. Auf geringe Entfernung laut hörbares Plätschergeräusch. Der Patient hatte anscheinend kein subjektives Empfinden davon. Der Flüssigkeitsspiegel stand jetzt in beiden Ventrikeln gleich hoch, verschob sich aber bei Lageveränderung des Kopfes und stellte sich immer wagrecht ein. Um festzustellen, ob bei einer längerdauernden Fixierung des Schädels in Seitenlage eine Veränderung des Bildes erzielt würde, wurde das Kind zwei Stunden lang erst auf die rechte und dann auf die linke Seite gelegt. Die jedesmalige Röntgenaufnahme wurde im Sitzen bei gerader Stellung des Kopfes gemacht. Die Bilder zeigten einmal eine leicht

verminderte Füllung des rechten, das andere Mal des linken Ventrikels. Der Ausgleich ging demnach ziemlich rasch vor sich. Damit schien auch die Ungleichheit der Ventrikel gleich nach der Lufteinblasung erklärt zu sein. Durchleuchtung nach acht Tagen zeigte, daß der größte Teil der Luft durch Liquor wieder ersetzt war, das Plätschergeräusch war noch deutlich vorhanden.

Nach längerer Lagerung auf der linken Seite wurde eine Aufnahme im Liegen gemacht (frontoccipital, Abb. 9). Sie zeigt die große Hirnspalte mit Luft gefüllt, keine deutlichen Windungen; rechter Seitenventrikel viel stärker gefüllt als der linke. Das Bild ist weniger kontrastreich, weil nicht aller Liquor abgelassen war.

Am 17. 11. 1922 abermalige Lufteinfüllung mit der Absicht, möglichst den ganzen Liquor abzulassen. Je 230 ccm Liquor und ebensoviel Luft. Das Kind vertrug den Eingriff nicht so gut, war leicht benommen und sehr teilnahmslos. Nach zwei Tagen noch kein

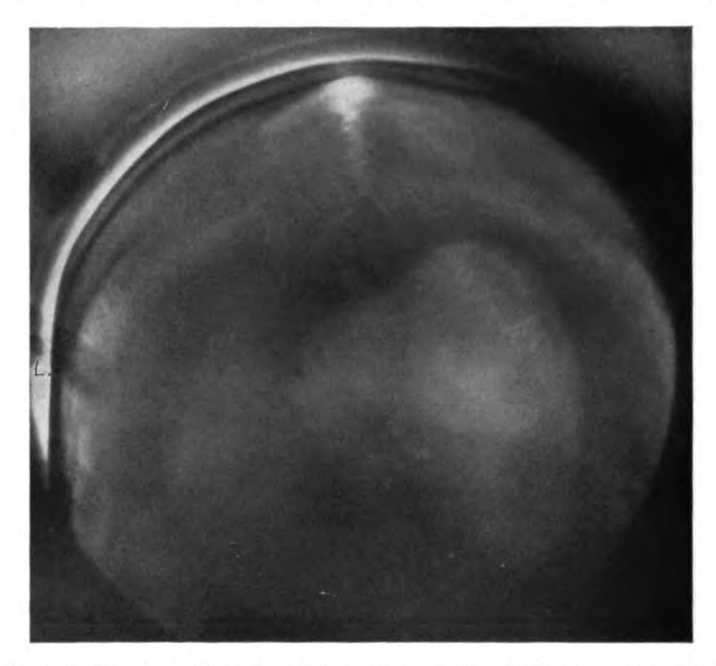


Abb. 9. Frontoccipitalaufnahme im Liegen nach längerer Seitenlagerung. Hydrocephalus internus. Fall 3. $^1/_2$ natürlicher Größe.

Flüssigkeitsspiegel, wohl aber nach fünf Tagen. Nach acht Tagen noch Hirndruckerscheinungen, die auf Lumbalpunktion am 29. 11. zurückgingen. Liquor an diesem Tage: Nonne 0, Pandy 0, Goldsol: Meningitiskurve, Zellen 114. Die Röntgenbilder (Abb. 10 und 11) zeigen eine enorme Erweiterung beider Ventrikel. Ein Flüssigkeitsspiegel war nicht festzustellen, die Aufnahmen ließen die Form der Hohlräume deutlicher erkennen als die ersten Bilder, waren aber weniger kontrastreich. Subarachnoidale Furchenzeichnung fehlte wieder. Plätschern war nicht nachzuweisen, trat aber später wieder auf. Nach etwa drei Wochen war alle Luft resorbiert. Ein bleibender Schaden schloß sich auch an die zweite Encephalographie nicht an.

Der Junge ist vier Monate später an Masern gestorben. Die Autopsie ergab hochgradigen Hydrocephalus internus und einen walnußgroßen Tumor am linken Sehnervenstumpf; mikroskopisch: Gliosarkom.

Wir konnten auf Grund dieser Befunde mit Sicherheit einen großen Hydrocephalus annehmen, bei offener Kommunikation mit den Subarachnoidealräumen.

Anders war der Befund bei Fall 4, Julius N., 15 Jahre, eingeliefert wegen Krämpfen (Verdacht auf Epilepsie). Kein Organbefund, occipito-frontaler Kopfumfang 59 cm,

Lumbaldruck im Liegen 180 mm H_2O, Liquorbefund normal, Wassermann in Blut und Liquor negativ. Am 9. 3. 1923 Pneumocephalus artificialis, je 100 ccm Liquor und Luft.

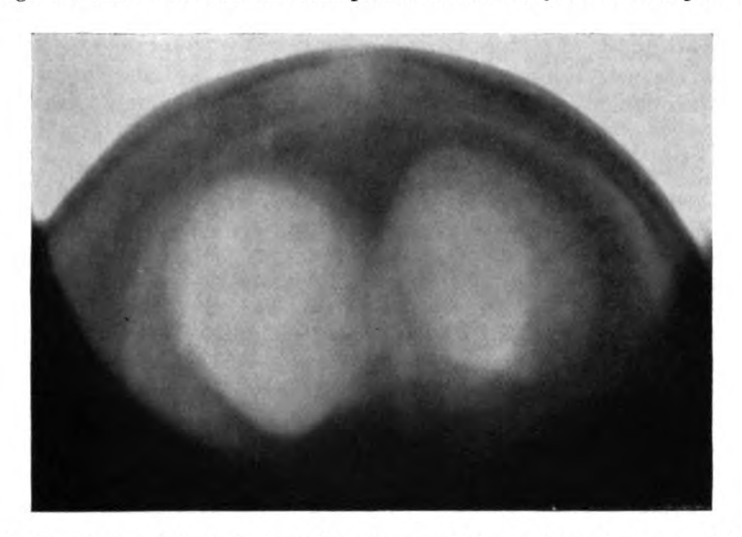


Abb. 10. Frontoccipitalaufnahme im Liegen. Hydrocephalus internus. Fall 3. $^1/_2$ natürlicher Größe.

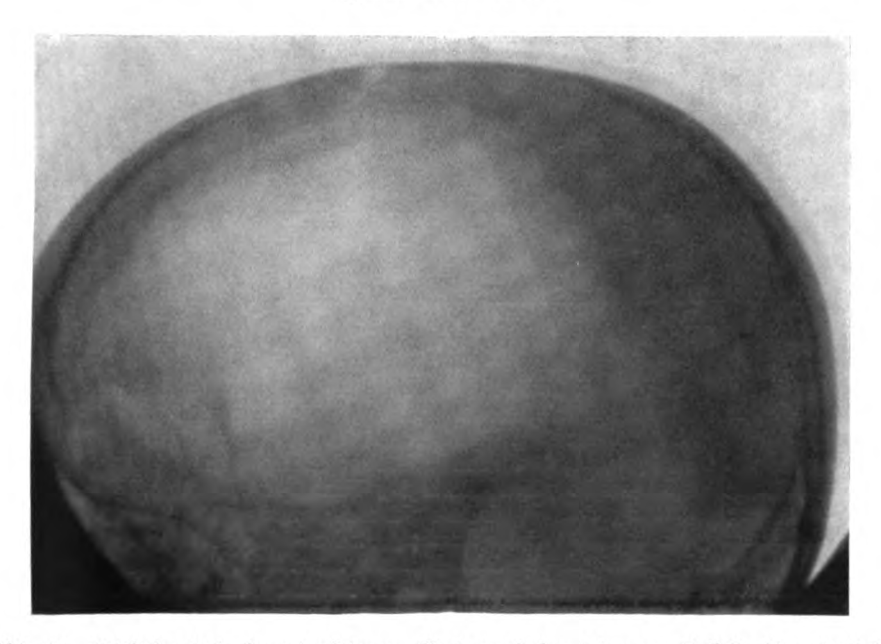


Abb. 11. Seitliche Aufnahme im Liegen. Hydrocephalus internus. Fall 3. $^1/_2$ natürlicher Größe.

Am 10. 3. etwas Erbrechen und Temperatursteigerung vom 11. 3. an keine Beschwerden mehr, am 15. 3. Entlassung bei gutem Befinden.

Die Schädelaufnahmen sind wenig deutlich, Schädeldecke sehr dick, Windungen nicht zu erkennen auf der frontoccipitalen Aufnahme, sehr deutlich auf dem occipito-frontalen

Bild, große Längsspalte stark ausgesprochen, Ventrikel nicht sehr deutlich, mäßig weit, Vorder- und Hinterhorn, kein Unterhorn, bei seitlicher Aufnahme ist der Türkensattel etwas weit.

Bei diesem Fall war eine Erweiterung der Ventrikel nicht festzustellen, dagegen die Furchen stellenweise sehr tief und die große Längsspalte sehr deutlich ausgesprochen. Wenn ein Hydrocephalus von der Kindheit her vorhanden war, so hat er sich offenbar ziemlich ausgeglichen, dagegen waren zweifellos meningeale Adhäsionen vorhanden, die eine ungleiche Füllung der Subarachnoidealräume zur Folge hatten.

Nächst dem Hydrocephalus geben **Hirntumoren** die deutlichsten Bilder:

Fall 8. Josef K., 45 Jahre alt. Aufgenommen am 3. 12. 1921, gestorben am 1. 2. 1922. Seit einem halben Jahr psychische Veränderungen, Gleichgültigkeit, lethargischer Zustand, anfallsweise stärkere Bewußtseinstrübung mit Urininkontinenz; fällt häufig beim Aufstehen hin. Klinisch bestand Verdacht auf Encephalitis epidemica. Es traten öfters komatöse



Abb. 12. Encephalogramm (Negativ) eines Hirntumors nach Bingel.

Anfälle auf. Am Nervensystem keine Lokalzeichen, Wassermann in Blut und Liquor negativ, beiderseits Stauungspapille, rechts stärker als links. Auffallend ist zeitweilig auftretende Witzelsucht. 14. 12. Lumbalpunktion, Druck wegen starken Pressens nicht meßbar, 30 ccm Liquor abgelassen, 20 ccm menschliches Normalserum nachgefüllt; Liquor: Nonne negativ, geringe Lymphocytose. Nach der Lumbalpunktion mehrere Tage auffallende Besserung. Zeitweilig leichte Ptosis des rechten oberen Augenlids. Wegen zunehmender Verschlimmerung am 5. 1. 1922 wieder Lumbalpunktion — Druck 250 mm H_2O, Liquor ohne Befund — danach vorübergehend leichte Besserung. Am 11. 1. 1922 wegen zunehmender Hirndruckerscheinungen wieder Lumbalpunktion. Druck 340 mm H_2O. Nach vorübergehender Besserung starker Verfall, Facialisparese rechts. 27. 1. Pneumocephalus artificialis mit einer Punktionsnadel. Je 80 ccm Liquor und Luft. Zuerst Erbrechen, heftige Kopfschmerzen, Benommenheit, am 29. 1. wieder Besserung, 1. 2. 1922 unter zunehmender Benommenheit Exitus. Auf den seitlichen Encephalogrammen keine Ventrikelzeichnung, subarachnoideale Furchen nur ganz gering, am deutlichsten parietal und frontal. Basis erscheint abgeflacht. Occipito-frontales Bild unscharf, frontoccipital: linker Ventrikel fehlt, rechter Ventrikel stark nach rechts verschoben, stellt nur einen schrägen Spalt von 2,5 cm Höhe und 0,5 cm Breite dar. Furchen angedeutet, Längsspalte fehlt, dritter Ventrikel fehlt, ebenso Zisternen der Hirnbasis.

Die Autopsie ergab einen kleinapfelgroßen cystisch erweichten Tumor im linken Stirnhirn, mikroskopisch Gliom. Abb. 12 und 13 zeigen einen ganz ähnlichen Fall, wie ihn Bingel abgebildet hat.

Fall 9. Friedrich E., 12 Jahre alt. Wegen **Verdacht auf Hirntumor** vom Augenarzt Dr. Wirtz ins Krankenhaus eingewiesen. Spätstadium einer schweren Stauungspapille mit sehr starker Herabsetzung des Sehvermögens. Vor vier Monaten unter Erbrechen und Kopfschmerzen erkrankt und wegen vermeintlichen Magenleidens behandelt. Somatisch kein krankhafter Befund außer der sehr starken Stauungspapille. Am 1. 7. 1923 Encephalographie. Je 60 ccm Liquor und Luft. Stark erhöhter Lumbaldruck, Liquorbefund normal, Wassermann in Blut und Liquor negativ. Die Lufteinblasung verursacht Kopfschmerzen und Erbrechen, das zwei Tage anhält und auffallendem Wohlbefinden Platz macht. Danach Sehvermögen stark gebessert, Augenhintergrundbefund ziemlich unverändert. Frontoccipitalaufnahme: Furchen fehlen fast ganz, Schmetterlingsfigur der Ventrikel deutlich, vergrößert, obere starke Aufhellung links etwas deutlicher als rechts. Dritter Ventrikel wenig nach rechts verschoben. Seitliche schwache Ventrikelaufhellung links



Abb. 13. Anatomisches Präparat zu Abb. 12. Nach Bingel.

etwas größer als rechts. Seitliche Aufnahme: Furchen kaum erkennbar, Ventrikel groß, 10,5 cm lang, Vorder- und Hinterhorn groß, doppelt konturiert, kein Unterhorn, keine Zisternen.

Nach den Encephalogrammen handelt es sich wahrscheinlich um keinen Hirntumor, sondern um Folgezustände einer entzündlichen Erkrankung, die zu einer mäßigen Erweiterung der Ventrikel geführt hat.

Ähnlich verhielt sich Fall 16, Margarete P., 22 Jahre alt, aufgenommen am 7. 6. 1922, entlassen 23. 10. 1922. Die Patientin wird von der Krankenkasse wegen Simulationsverdacht ins Krankenhaus gebracht. Klagen über Rücken- und Kopfschmerzen. Auffallend ist nur eine gewisse Indolenz und Gedunsenheit im Gesicht. Somatisch kein Befund, auch nicht am Nervensystem, nur ausgesprochene Stauungspapille beiderseits (Augenarzt Dr. Wirtz). 10. 6. 1922 Lumbalpunktion, Druck 270 mm H_2O im Liegen, Wassermann in Liquor und Blut negativ, Liquor o. B. Behandlung mit Urotropin intravenös. Mehrfache Lumbalpunktionen geben regelmäßig erhöhten Druck. Vom 23. 7. bis 24. 8. schmerzhafte Schwellungen an den Schienbeinen und beiden Ellbogengelenken. Wassermann auch nach provokatorischer Salvarsangabe negativ. Liquorbefund stets normal. Am 8. 10. 1922 Pneumocephalus artificialis. Je 50 ccm Liquor und Luft (s. Abb. 3 u. 4, S. 914). Subarachnoidealräume mäßig deutlich, rechts Aufhellungen von Furchen. Deutliche große

Hirnspalte, medial gelegen. Links flächenhafte Aufhellungen durch eine subdurale Luftblase bedingt. Seitenventrikel klein, symmetrisch. Dritter Ventrikel klein, medial. Unterhorn und Zisternen deutlich, seitliche Ventrikelaufhellungen schwach. Auf der seitlichen Aufnahme Furchen, besonders frontal und parietal deutlich, Schädeldach am Hinterhaupt auffallend dick, Vorderhorn deutlich, Hinterhorn schmal, Unterhorn und Zisternen nicht voneinander abzugrenzen, starke Aufhellung. Unter dem Tentorium cerebelli deutliche Luftblase. Nach Übelbefinden von einigen Tagen auffallende Besserung mit starker Gewichtszunahme. Die Stauungspapille ist bedeutend zurückgegangen.

Wiederaufnahme am 17. 12. 1922 wegen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Rauschen im Kopf. Am 20. 12. 1922 erneute Encephalographie. Wieder je 50 ccm Liquor und Luft Occipito-frontale und frontoccipitale Aufnahmen ergeben wieder deutliche Furchen und. stark gefüllte Zisternen, kleine, aber normal liegende Ventrikel mit geringer seitlicher Aufhellung. Die seitlichen Aufnahmen ergeben starke Furchen besonders am Stirnpol. Schwache Ventrikelaufhellung von nur 5 cm Länge, Zisternen sehr deutlich.

Nach dem Verlauf und den Encephalogrammen ist ein Hirntumor mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen und es muß ein encephalitischer Prozeß angenommen werden, der zu örtlichen Verklebungen der Hirnhäute und Hirndruck geführt hat.

Auch bei **Apoplexien** erhält man charakteristische Bilder:

Bei Fall 11, einer 73jährigen Frau wurde an der Leiche encephalographiert (s. Abb. 2, S. 913). Auf den sagittalen Aufnahmen wenig Furchenzeichnung, links mehr als rechts. Über den Windungen beiderseits verstärkter Schatten durch Hyperostosen der Schädelknochen bedingt. Große Längsspalte angedeutet, etwas nach links verschoben. Seitenventrikel groß, 2,5 cm breit, 3 cm hoch, dritter Ventrikel erweitert, Durchmesser 1 cm. Auf den seitlichen Aufnahmen Furchen kaum zu erkennen, am Stirn- und Hinterhauptpol verstärkte Schatten (Hyperostosen), Seitenventrikel undeutlich 9—11 cm lang. Vorder- und Hinterhorn erkennbar. Unterhorn fraglich, Zisternen luftgefüllt.

Die Autopsie ergab eine sehr starke Verdickung besonders des Stirnbeins, weniger der hinteren Schädelpartien, einen großen in die Seitenventrikel durchgebrochenen Blutungsherd in der rechten Capsula interna, als dessen Quelle ein arterielles Aneurysma von 0,7 cm Durchmesser aufgefunden wurde. In beiden Seitenventrikeln reichlich Blut.

Fall 12 habe ich schon oben erwähnt (S. 908). Frontoccipitale Aufnahmen zeigen beide Ventrikel groß, die medialen oberen Partien 3,5 cm breit, 4 cm hoch, die schwächeren seitlichen Aufhellungen fehlen. Dritter Ventrikel vergrößert. Großer Hirnspalt angedeutet. Furchen wenig deutlich. Seitlich stärkere Aufhellungen, umschrieben (Insel). Die seitlichen Aufnahmen zeigen sehr dicke Schädelknochen, Ventrikel sehr groß, 12 cm lang, Vorderhorn scharf, Hinterhorn etwas verwaschen, Unterhorn nicht von den Zisternen zu trennen. Furchen wenig deutlich.

Die Angaben Bingels über Erweiterung der Seitenventrikel und besonders des dritten Ventrikels werden durch unsere Befunde bestätigt. Daß die Windungen und Furchen schlecht in Erscheinung treten, wird wahrscheinlich durch den starken Druck der frischen Apoplexien bedingt. Auch mögen meningeale Verklebungen mitwirken. Bei Fall 11 war der rechtsseitige Sitz durch die Verdrängung der großen Hirnspalte nach links im Bild erkennbar. Die Ventrikelgröße war beiderseits nicht verschieden, wahrscheinlich weil die Blutung in die Ventrikel perforiert war. Bei Fall 12 war die Seite der Blutung am Bild nicht erkennbar, wahrscheinlich, weil die frische Blutung erst nach der Anlage des Pneumocephalus eingetreten ist.

Bei **Epilepsie** konnte ich folgendes feststellen:

Fall 13. Peter K., 48 Jahre alt, im epileptischen Dämmerzustand am 12. 4. 1923 ins Krankenhaus aufgenommen. Erster epileptischer Anfall im Jahre 1912 mit Zungenbiß; starke Gedächtnisschwäche und hochgradiger Schwachsinn. Am 15. 4. 1923 kehrt das

Bewußtsein wieder. 20. 4. Pneumocephalus artificialis, 60 ccm Liquor und Luft. Auf der frontoccipitalen Aufnahme Windungen und Furchen angedeutet. Ventrikel groß, Schmetterlingsfigur etwas schief. Linker unterer seitlicher Teil etwas verbreitert. Auf den seitlichen Aufnahmen Furchen und Windungen deutlicher, nicht sehr stark ausgesprochen, Ventrikel 10 cm lang, Vorder- und Hinterhorn deutlich. Unterhorn und Zisterne angedeutet. Kein Anfall mehr bis zur Entlassung.

Fall 14. Gertrud W., 16 Jahre alt, im September 1922 erster Anfall, 2. 12. 1922 wieder Anfall mit unfreiwilligem Harnabgang, Zungenbiß, Verletzung am Kopf, völlige Erinnerungslosigkeit, aufgenommen am 13. 12. 1922. Am 14. 12. 1922 Pneumocephalus: 60 ccm Liquor und ebensoviel Luft, Liquorabfluß sehr langsam, Lufteintritt verursacht Erbrechen und Kopfschmerzen. Beide halten drei Tage an, dann vollständiges Wohlbefinden; bis zum Entlassungstag 29. 12. kein Anfall mehr. Occipito-frontale Aufnahme: Großer Hirnspalt deutlich, links nur zentrale Partie des Seitenventrikels, rechts seitliche Partie größer, dritter Ventrikel deutlich. Kein Unterhorn, keine Zisternen. Frontoccipitalaufnahme: Windungen und Furchen deutlicher, große Hirnspalte deutlich, Schmetterlingsfigur seitlich verzogen, die stärkere Aufhellung medial oben, rechts größer als links. Die seitliche schwächere links größer als rechts. Seitliche Aufnahmen: Ventrikel klein, 8 cm lang. Vorder- und Hinterhorn deutlich, Unterhorn- und Zisternenaufhellung etwas verschwommen, ziemlich ausgedehnt, Windungen wenig deutlich.

Bei beiden Fällen scheinen meningeale Verklebungen vorhanden zu sein, bei beiden ist auch die Schmetterlingsfigur etwas schief verzogen. Ob dieser Befund bei Epilepsie charakteristisch ist, müssen erst weitere Untersuchungen zeigen. Wichtig ist, daß durch den Eingriff selbst keine epileptischen Anfälle ausgelöst wurden, und daß während der Krankenhausbeobachtung nach dem Eingriff Anfälle nicht wieder aufgetreten sind. Ich halte es für wünschenswert, daß bei vielen Epilepsiefällen der Pneumocephalus artificialis gemacht wird, um festzustellen, ob er nicht bei einem Teil der Fälle therapeutisch wirksam ist. Jedenfalls ist der Eingriff sehr viel weniger schwer als die Operation am krampfenden Zentrum, die ja auch in manchen Fällen die Anfälle zu beseitigen scheint.

Etwas anders verlief Fall 25. Wilhelm D., 25 Jahre alt. Im Alter von 15 Jahren erster Anfall. Seither ziemlich häufig Anfälle, meist von nur wenigen Sekunden oder Minuten Dauer. Ziemlich starke Verblödung und Redseligkeit. Innere Organe und Nervensystem o. B., Reflexe etwas lebhaft. Pneumocephalus: 80 ccm Liquor, 70 ccm Luft. Einströmen der Luft macht etwas Schwierigkeiten und Kopfschmerzen, kein Erbrechen. Fünf Minuten nach der Lufteinblasung ein leichter epileptischer Anfall von einer Minute Dauer. Danach etwas dumpfes Gefühl im Kopf. Frontoccipitalaufnahme zeigt stark ausgesprochene Furchenzeichnung, normale Seitenventrikel und dritten Ventrikel, auffallend weite Zisternen. Die seitliche Aufnahme zeigt normale Ventrikel, tiefe Furchen und weite Zisternen, in deren Aufhellung das Unterhorn vielleicht mit eingeschlossen ist, die Ventrikel sind von normaler Größe, das Vorderhorn reicht auffallend weit nach dem Stirnpol zu. Das Hinterhorn ist stark abgestumpft, der Schädelknochen auffallend dick.

Der Pneumocephalus wurde auffallend gut ertragen, schon eine Stunde später verließ der Patient ohne Beschwerden das Bett. Auch der Appetit war ungestört.

Bei **Formveränderungen des Schädels** habe ich folgendes beobachtet:

Fall 5, Karola P., 19 Jahre alt, im Krankenhaus vom 6. 12. bis 15. 12. 1922. Angeborene Katarakt auf beiden Augen (Augenarzt Dr. Wirtz), Plagiocephalus. Patientin war als Kind immer kränklich, später hat sie öfters Gelenkrheumatismus gehabt. Stark infantiler Habitus, hoher Gaumen, Reflexe alle vorhanden. Links Babinski, Oppenheim angedeutet, kein Fußklonus, sonst keine nervösen Veränderungen. Am 9. 12. 1922 Pneumocephalus, je 80 ccm Liquor und Luft. Wassermann 0, Nonne 0, Pandy angedeutet, keine Zellvermehrung. Bei der Einblasung Kopfschmerzen mit Gefühl von Rauschen im Kopf.

Sonst keine Störungen. Zwei Tage lang Benommenheit und Kopfschmerzen, dann Wohlbefinden. Occipitofrontalaufnahme (Abb. 14): große Längsspalte angedeutet, etwas nach rechts verschoben. Windungen und Furchen deutlich sichtbar, rechts sehr viel lufthaltiger als links. Schmetterlingsfigur deutlich. Rechte Hälfte kleiner als

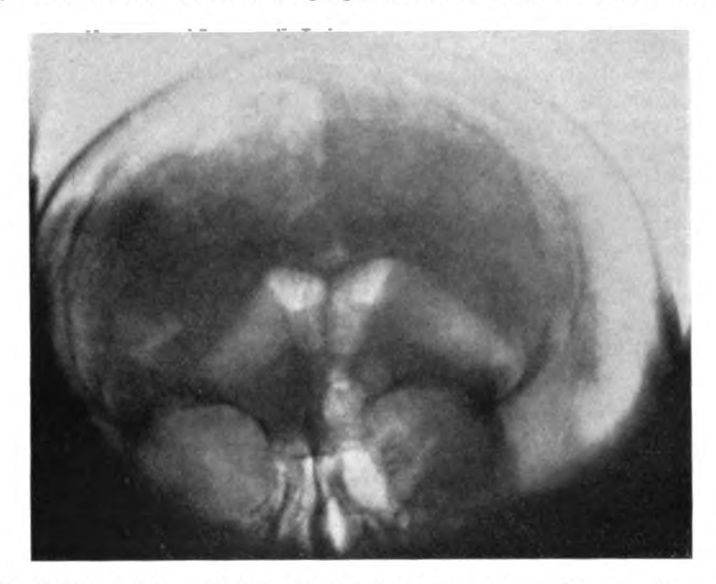


Abb. 14. Plagiocephalus. Fall 5. Occipitofrontalaufnahme. $^1/_2$ natürlicher Größe.

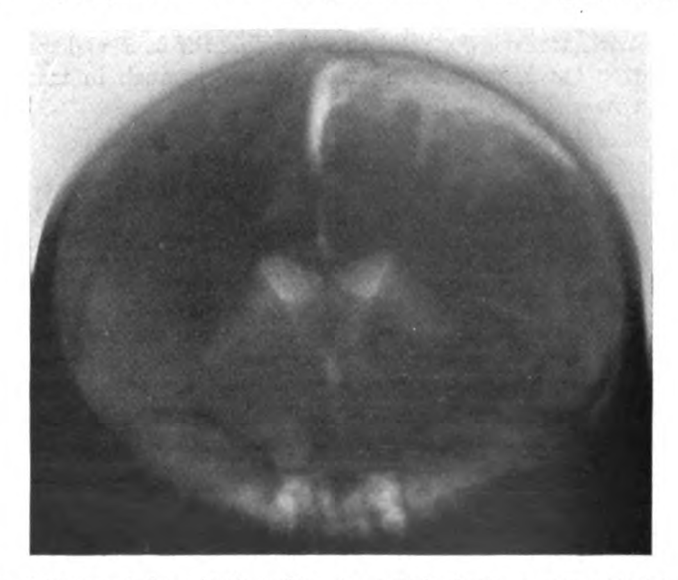


Abb. 15. Plagiocephalus. Fall 5. Frontoccipitalaufnahme. $^1/_2$ natürlicher Größe.

linke. Dritter Ventrikel nicht deutlich. Cisterna pontis links groß. Frontoccipitalaufnahme: breite, sehr deutliche Längsspalte, Furchen rechts sehr tief, links weniger deutlich. Zisterne links deutlich, groß, rechts größer, weniger deutlich; dritter Ventrikel deutlich (vgl. Abb. 15). Die seitlichen Aufnahmen: Ventrikel mäßig groß, 9 cm lang. Vorderhorn und Hinterhorn deutlich, Subarachnoidealräume stark gefüllt,

besonders über dem Scheitellappen. Zisternen an der Hirnbasis sehr deutlich, Sella turcica etwas groß. Die Aufnahmen zeigen eine deutliche Atrophie der rechten parietalen Hirnteile.

Offenbar hat sich hier ein Krankheitsprozeß abgespielt, der zu einer örtlichen Schrumpfung der Hirnsubstanz geführt hat. Der klinische Befund spricht für einen Ausfall in der Gegend der rechten Zentralwindungen oder der rechten Pyramidenbahnen. Die Betrachtung der Bilder mit den Substanzverlusten in der rechten Hemisphäre und in der linken Basisgegend läßt unwillkürlich an eine einheitliche mechanische Ursache denken, die ja nach den Untersuchungen von H. Loeschcke[1]) und Hedda Weinnoldt[2]) auch für die Entstehung der Plagiocephalie sehr in Betracht kommt. Die Hirn- und die Schädelknochenveränderungen wären dann als koordinierte Folgen der gleichen entwicklungsmechanischen (eventuell traumatischen) Ursache anzusehen.

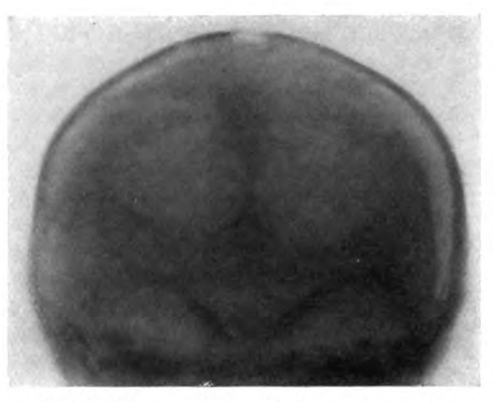


Abb. 16. Mikrocephaler Hydrocephalus. Frontoccipitalaufnahme im Liegen. $^1/_2$ natürlicher Größe.

Die traumatische Ursache wird bei dem folgenden Fall durch die Anamnese sehr wahrscheinlich gemacht:

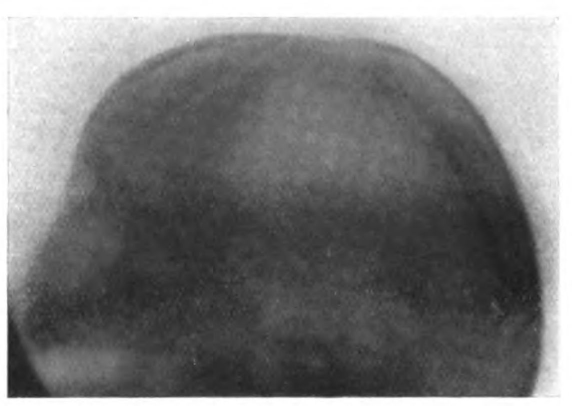


Abb. 17. Mikrocephaler Hydrocephalus. Seitliche Aufnahme im Liegen; $^1/_2$ natürlicher Größe.

Fall 7. Wilhelm St., $8^1/_2$ Jahre alt. Da die Eltern ausgewiesen sind, ist die Vorgeschichte unsicher. Der Junge soll gleich nach der Geburt neun Tage in Krämpfen gelegen haben und dauernd in der Entwicklung zurückgeblieben sein. Auf nachträgliche Anfrage ist in Erfahrung zu bringen, daß die Geburt sehr schwer war und sehr lange dauerte. Der Junge hat die Größe eines 3—4 jährigen und ist in seinen Funktionen auf der Stufe eines noch nicht Einjährigen zurückgeblieben. Spricht nicht, kann weder sitzen noch stehen, kann nicht allein essen. Gesichtsausdruck blöde. Leicht schlitzförmige Augen. Die Beine sind fest an den Leib angezogen. Rechte Schädelhälfte geringer entwickelt als die linke. Frontoccipitaler Kopfumfang 46,5 cm. Plagiocephaler Turmschädel. Innere Organe ohne krankhaften Befund. An allen Extremitäten starke Spasmen, Patellarreflexe sehr lebhaft. Babinski angedeutet, kein Klonus. Auf Kneifen und Schlagen keine besondere Reaktion und keine Abwehrbewegungen. Pupillenreaktion normal. Wassermann in Blut und Liquor negativ. Augenhintergrund: totale Atrophie beiderseits mit fast vollständiger Erblindung

[1]) Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70, S. 406.
[2]) Ebenda S. 311.

(Dr. Wirtz). Am 22. 6. 1923 Anlage eines Pneumocephalus. Es werden 60 ccm Lumbalflüssigkeit abgelassen und etwas mehr Luft eingefüllt. Die Lufteinblasung macht große Schwierigkeit. Ein Teil der eingeblasenen Luft strömt wieder zurück. Nach der Einblasung vorübergehend Kollaps. In den nächsten Tagen Appetitlosigkeit und Erbrechen. Keine Änderung im Allgemeinzustand. Wegen starker Unruhe des Patienten gelingt nur die frontoccipitale Aufnahme. Die große Längsspalte ist sichtbar, nach links verschoben. Furchen sind vorhanden in geringer Ausdehnung. Ventrikel nicht vorhanden. 10. 7. 1923 erneute Encephalographie. Je 60 ccm Liquor und Luft. Bei stark nach vorn gebeugtem Kopf stockt der Luftzustrom. Nach Aufrichten des Kopfes kommt er sofort wieder in Gang. Keinerlei ungünstige Nebenwirkungen. Frontoccipitalaufnahme: Furchen sehr stark gefüllt. Große Längsspalte nach links verschoben. Keine Ventrikelzeichnung. Seitliche Aufnahme: Furchen und Zisternen deutlich. Keine Ventrikel.

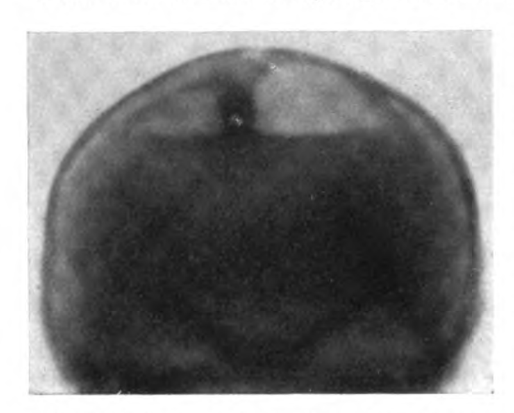


Abb. 18. Mikrocephaler Hydrocephalus. Frontoccipitalaufnahme im Sitzen. $^1/_2$ natürlicher Größe.

Bei Mikrocephalus ergab sich folgender Befund:

Fall 6. Lorenz Sp., 17 Jahre alt. Starker Infantilismus mit Fehlen der sekundären Geschlechtscharaktere, ziemlich erheblicher Grad von Schwachsinn; vogelkopfartiger Schädelbau mit Zurückweichen der Stirn. Frontoccipitaler Umfang 47 cm. Innere Organe o. B. Reflexe lebhaft. Beiderseits Babinski, rechts Oppenheim. 23. 1. 1923. Anlage des Pneumocephalus. Je 60 ccm Liquor und Luft. Die Lufteinblasung macht etwas Schwierigkeiten. Frontoccipitalaufnahme: große Hirnspalte fehlt, Hirnfurchen reichlich vorhanden, etwas unscharf. Beide Seitenventrikel kaum zu erkennen, dritter Ventrikel nur angedeutet. Zisternen sichtbar. Seitliche Aufnahme: Windungen besonders am Stirnpol erkennbar, Ventrikel ganz matt und undeutlich, Zisternen deutlich.

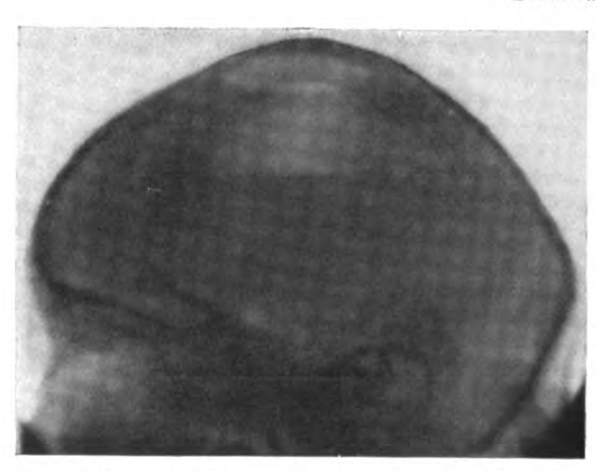


Abb. 19. Mikrocephaler Hydrocephalus. Seitliche Aufnahme bei schräger Kopfhaltung im Sitzen. $^1/_2$ natürlicher Größe.

Die beiden letzten Fälle haben den gemeinsamen Befund, daß die Seitenventrikelzeichnung fehlt bzw. sehr undeutlich und schwach ist. Wahrscheinlich sind die Ventrikel, entsprechend der Kleinheit der Schädelkapazität, abnorm klein, so daß sie nicht deutlich zur Darstellung kommen.

Anders war der Befund bei einem später beobachteten Fall von Mikrocephalus. Abb. 16 und 17 sind im Liegen, 18 und 19 im Sitzen aufgenommen. Bei dem amaurotischen mikrocephalen Idioten fand sich gleichzeitig ein

ausgesprochener Hydrocephalus, wie er bisher nur bei ganz wenigen Fällen (Schultze) autoptisch festgestellt werden konnte. Bei Abb. 19 liegt nicht etwa ein Zustand von Porencephalie vor, sondern der Kopf ist durch die Strahlenrichtung schräg getroffen, so daß die Seitenventrikel übereinander projiziert erscheinen.

Bei den Fällen von **Dementia paralytica** wurde die Anlage des Pneumocephalus auffallend gut ertragen:

Fall 1. Friedrich L., 35 Jahre alt. Vor sechs Wochen akuter Verwirrungszustand mit sinnlosen Handlungen. Daran anschließend deutlich Zeichen von Demenz. Charakteristischer Blut- und Liquorbefund. Salvarsankur wird gut ertragen, die akuten Erscheinungen klingen rasch ab. Die Demenz nimmt eher noch etwas zu. Encephalographie:

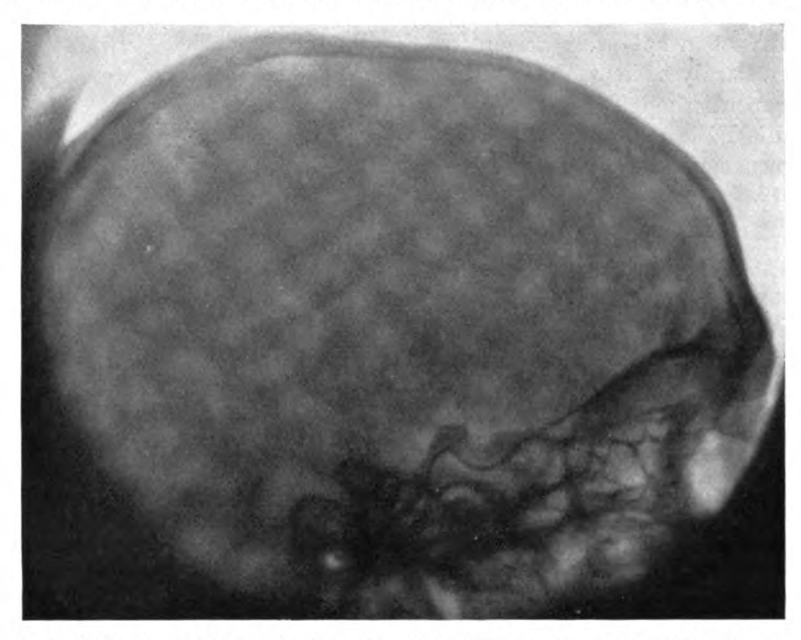


Abb. 20. Fall 2. Dementia paralytica. Deutliche Hirnwindungen bei fehlender Ventrikelzeichnung infolge von meningealen Verklebungen. Seitliche Aufnahme. $^1/_2$ natürlicher Größe.

je 60 ccm Liquor und Luft. Frontoccipitalaufnahme: Windungen wenig deutlich, Furchen nicht vertieft. Große Längsspalte fehlt. Beide Seitenventrikel sehr weit, beiderseits gleich. Dritter Ventrikel deutlich, etwas weit. Seitliche Aufnahme: Furchen angedeutet. Ventrikel weit. Vorder- und Hinterhorn deutlich, Unterhorn nicht erkennbar, Zisternen deutlich. Nach dem Eingriff dauernd auffallendes Wohlbefinden.

Fall 2. Josef M., 40 Jahre alt. Vor etwa 8 Wochen erkrankt. Seither mit Salvarsan behandelt. Blut- und Liquorbefund charakteristisch. Starke Gedächtnisschwäche und Kritiklosigkeit. Kopfdruck, depressive Gemütslage mit häufigem Zusammenschrecken und Angstzuständen. Pneumocephalus: je 80 ccm Liquor und Luft. Der Eingriff wird auffallend gut ertragen. Wenige Tage darauf sind die Angstzustände und die depressive Gemütslage verschwunden. Auch die Demenz erscheint weniger hochgradig. Subjektiv fühlt sich Patient sehr viel besser, er gibt an, weniger verwirrt zu sein als vor dem Eingriff. Occipitofrontalaufnahme: Ventrikelzeichnung fehlt, starke Luftansammlung in der Scheitelgegend ohne deutliche Furchenzeichnung. Große Längsspalte fehlt. Frontoccipitalaufnahme: Ventrikelzeichnung fehlt. Große Längsspalte vorhanden, wenig deutlich, in der Scheitelgegend beiderseits viel Luft, rechts mehr als links. Tiefe, deutliche Furchen und Windungen. Seitliche Aufnahme (Abb. 20): Ventrikelzeichnung fehlt, Furchen und Windungen sehr deutlich,

erstere sehr tief, besonders in der Hinterhauptgegend. Zisternen sehr deutlich. Aus therapeutischen Gründen am 16. 7. 1923 Anlage des zweiten Pneumocephalus: je 80 ccm Liquor und Luft. Der Eingriff wird gut ertragen, nur Kopfdruck und Schwindel. Encephalogramm wie oben. Ventrikel wieder nicht gefüllt, Furchen sehr tief.

Bei progressiver Paralyse sind die Befunde scheinbar nicht eindeutig. Im einen Fall weite Ventrikel und wenig deutliche Furchen, im anderen sehr tiefe Furchen und Fehlen der Ventrikelzeichnung. Das beiden Fällen Gemeinsame wird wohl sein, daß meningeale Verklebungen vorhanden sind, die bei dem einen Fall den Eintritt der Luft in die Subarachnoidealräume, bei dem anderen in die Ventrikel verhindern. Bei beiden wird man mit Recht eine gewisse Verminderung der Hirnsubstanz selbst annehmen. Weitere Untersuchungen haben zu zeigen, ob der Pneumocephalus artificialis bei progressiver Paralyse nicht therapeutisch nutzbar gemacht werden kann (s. u. im therapeutischen Teil).

An die Fälle von progressiver Paralyse schließt sich der folgende Fall von **Meningoencephalitis syphilitica** eng an:

Fall 19. Frau Margarete S., 42 Jahre alt. Aufgenommen am 27. 10. 1922. Seit mehreren Monaten heftige Kopfschmerzen; vom Arzt mit Salvarsan behandelt ohne jeden Erfolg. Damals soll Wassermann im Blut negativ gewesen sein. Seit zwei Tagen sind die Kopfschmerzen so stark, daß die Patientin manchmal laut aufschreit. An inneren Organen keine Veränderungen. Reflexe regelrecht, keine Steigerung, keine pathologischen Reflexe. Am Zentralnervensystem kein Befund. Wassermann im Blut negativ. 30. 10. 1922: Seit gestern abend ist Patientin sehr unruhig, schreit laut, erbricht. Lumbalpunktion im Liegen, Liquordruck mehr als 400 mm H_2O; während des zu raschen Liquorabflusses heftige Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Beklemmung, starke motorische Unruhe und Brechneigung. Nach sofortiger Unterbrechung und Tieflagerung des Kopfes ist nach 5—10 Minuten der Zustand überwunden. Im Anschluß daran erhebliche Besserung der Kopfschmerzen. Liquor: Lymphocytose 43 Zellen, Nonne negativ, Pandy schwach positiv, Goldsol Paralysekurve. 31. 10. periphere Neuritis optica. Keine Stauungspapille (Augenarzt Dr. Wirtz). 2. 11. 1922 wieder heftigste Kopfschmerzen, Erbrechen, große Unruhe, lautes Schreien, erneute Lumbalpunktion. Liquor: Druck 150, Nonne schwach +, Pandy +, Goldsol Paralysekurve, Wassermann ++++. 4. 11. Kaum noch Kopfschmerzen, Wohlbefinden. 6. 11. Seit gestern Sensorium getrübt, sinnlose Reden, auf Fragen falsche Antworten. Heute morgen rechtsseitige Facialislähmung, linksseitige Extremitätenlähmung, keine Spasmen. Inkontinenz. Auf Mirion und Bismogenol keine wesentliche Änderung, ebenso auf erneute Lumbalpunktion am 11. 11. Am 15. 11. Bewegungsfähigkeit des Armes und Beines etwas gebessert. Starke Kopfschmerzen, stundenlanges Schreien in der Nacht, Inkontinenz, stundenweise völlige Desorientiertheit. Die Anlegung des Pneumocephalus stößt anfangs auf Schwierigkeiten. Zunächst fließt sehr wenig Liquor ab bei heftigen Beschwerden. Plötzlich schießt eine größere Menge Liquor hervor. Bei 80 ccm Liquor und Luft wird wegen Kollapses abgebrochen. Danach rasche Erholung. Abends einmaliges Erbrechen. 16. 11. Vollständiger Umschwung zur Besserung. Schlaf ohne Schlafmittel, Inkontinenz verschwunden. Extremitäten frei beweglich. Reflexe normal, links Babinski. Völlig klares Sensorium, guter Appetit, etwas Kribbeln in der linken Hand. 24 Stunden nach der Lufteinblasung werden Röntgenbilder gemacht. Auf diesen ist keine Luft zu sehen. 24. 11. dauernd guter Zustand, Kopfschmerzen haben sich nicht wieder eingestellt. Extremitäten ungehindert beweglich, am linken Fuß bei Bewegung hie und da spontaner Fußklonus. 28. 12. Neuanlage des Pneumocephalus artificialis. Je 60 ccm Liquor und Luft. Frontoccipitalaufnahme: Furchen und Windungen angedeutet, Ventrikel beiderseits annähernd gleich, rechter etwas deutlicher und größer. Schwache seitliche Aufhellung der Ventrikel undeutlich. Dritter Ventrikel etwas nach rechts verschoben. Frontoccipitale Aufnahme mit Verschiebung des Fußpunktes 3 cm nach links: Windungen und Furchen stark ausgebildet, rechter Ventrikel deutlich, linker nur angedeutet. Keine matten seitlichen Ventrikelpartien. Aufnahme mit Verschiebung des Fußpunktes 3 cm nach rechts (Stereo-Aufnahmen): Windungen und Furchen mäßig deutlich, rechter Ventrikel deutlicher als linker, seitliche schwache Ventrikelaufhellungen fehlen. Dritter

Ventrikel etwas nach rechts verschoben. Drei seitliche Aufnahmen zeigen ausgesprochene Windungen und Furchen, unscharfe, aber weite, 9,5 cm lange Ventrikel mit ausgesprochenem Vorder- und Hinterhorn, luftgefüllte Zisternen, Türkensattel etwas weit.

Die durch den Pneumocephalus artificialis eingeleitete Besserung hat unter energischer antisyphilitischer Behandlung bisher angehalten. Der Fall ist ein Beispiel dafür, wie günstig die Lufteinblasung unter Umständen wirken kann; sicher wurden dadurch meningeale Verklebungen in der Ponsgegend (gekreuzte Facialislähmung) gesprengt.

Bei **Chorea minor** habe ich folgende Beobachtung gemacht:

Fall 28. Maria B., 6 Jahre alt. Die Krankheit ist vor mehreren Wochen im Anschluß an Masern aufgetreten. Pneumocephalus mit je 75 ccm Liquor und Luft. Frontoccipitalaufnahme zeigt ziemlich tiefe Furchen, wenig deutlich, Ventrikel fehlen. Seit-



Abb. 21. Huntingtonsche Chorea, Fall 10. Occipitofrontalaufnahme. Sehr tiefe Furchen, erweiterte Ventrikel. $^1/_2$ natürlicher Größe.

liche Aufnahme: Furchen sehr deutlich, besonders am Stirnpol, Ventrikelaufhellung fehlt vollständig. Zisternen an der Basis stark gefüllt. Der Eingriff wurde sehr gut ertragen.

Einen deutlichen Befund ergab ein Fall von **chronisch degenerativer Huntingtonscher Chorea**:

Fall 10. Matthias H., 42 Jahre alt, aufgenommen am 2. 11. 1922, ungeheilt entlassen 16. 1. 1923. Die Mutter des Patienten litt nach Angabe des behandelnden Arztes an der gleichen Krankheit und ist in einer Irrenanstalt gestorben. Nach Angabe der Ehefrau sollen auch mehrere Geschwister des Patienten an dem gleichen Leiden erkrankt sein. Der Kranke ist geistig minderwertig und beschränkt, neigt etwas zu theatralischem Auftreten, die Sprache ist verwaschen und undeutlich. Innere Organe o. B., Lymphdrüsenabsceß in der linken Achselhöhle im Anschluß an eine Skabies entstanden. Nervensystem: Gang stolpernd, ataktisch, unter sonderbaren Mitbewegungen der Arme und des Gesichts, Ptosis des linken Augenlids (angeblich seit der Kindheit bestehend). Pupillenreaktion, Hirnnerven, Reflexe normal, kein Klonus, kein Babinski, keine Sensibilitätsstörungen, in beiden Armen und Beinen choreaartige Bewegungen, die sich bei intendierten Bewegungen steigern.

5. 11. 1922 Lumbalpunktion. Druck 120 mm H_2O. Liquor: keine Zellvermehrung, Goldsol, Pandy, Nonne negativ. Wassermann in Blut und Liquor negativ. Im Anschluß an die Skabies entstanden infolge der Unreinlichkeit des Patienten mehrere Abscesse und ein Karbunkel, die bei entsprechender Behandlung rasch abheilten. 11. 12. 1922. Pneumocephalus artificialis, der ohne irgendwelche Beschwerden ertragen wird. Je 80 ccm Liquor und Luft. Occipitofrontalaufnahme: große Längsspalte deutlich, etwas nach links verschoben. In der rechten unteren Hälfte sind die Furchen sehr tief und stark mit Luft gefüllt (Inselgegend), in der oberen Hälfte und links weniger. Von den Ventrikeln sind nur die medialen oberen stark aufgehellten Partien zu sehen, links klein, rechts etwas größer. Dritter Ventrikel angedeutet. Auffallend weite Stirnhöhlen. Eine andere occipitofrontale Aufnahme zeigt Abb. 21. Die Frontoccipitalaufnahme zeigt rechts sehr tiefe Furchen, links wenig. Rechter Seitenventrikel groß, linker klein, dritter Ventrikel und Zisternen fraglich. Die seitlichen Aufnahmen (Abb. 22)

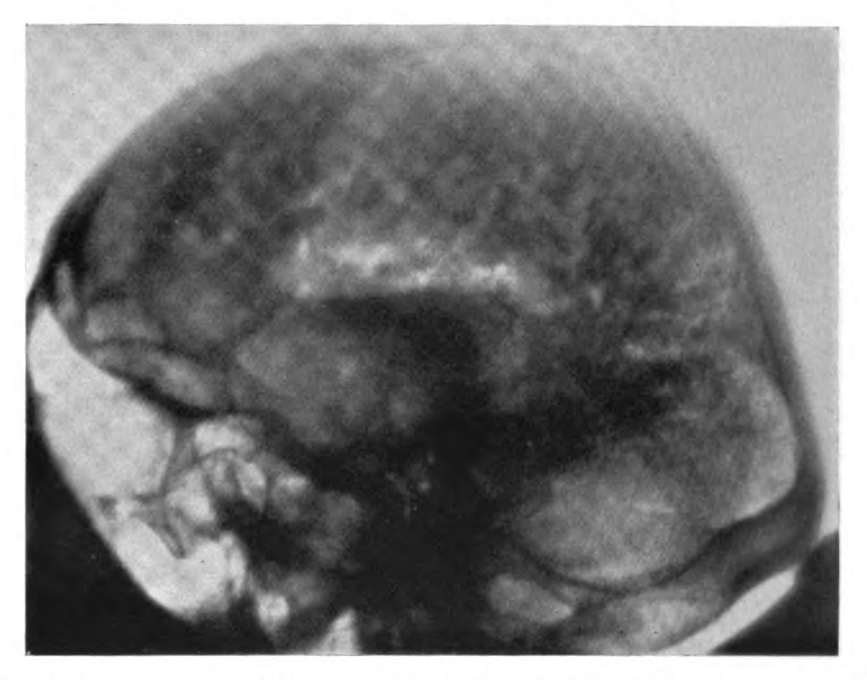


Abb. 22. Huntingtonsche Chorea, Fall 10. Seitliche Aufnahme (Kopf etwas schräg gestellt). Starke Hirnatrophie. $^1/_2$ natürlicher Größe.

zeigen überall sehr tiefe Furchen, auch über dem Kleinhirn, das deutlich abgegrenzt ist. Ventrikel klein, hauptsächlich Vorderhorn und Mittelpartie erkennbar. Zisternen nicht deutlich.

Am 21. 12. Wiederholung des Pneumocephalus; wieder je 80 ccm Liquor und Luft. Danach kurzdauerndes Erbrechen und Kopfschmerzen. Später ist der Befund unverändert wie vor Anlage des Pneumocephalus. Eine große Anzahl von Aufnahmen zeigt, daß der rechte Seitenventrikel ein wenig größer ist als der linke und daß rechts sehr tiefe, stark luftgefüllte Furchen sind. Auf manchen seitlichen Aufnahmen ist das Kleinhirn ziemlich deutlich abgegrenzt, die Seitenventrikel auffallend hoch. Sella turcica normal weit, die Schädelknochen sehr dick. Parietal an der Stelle der großen Fontanelle eine Hyperostose.

Die Bilder zeigen übereinstimmend einen erheblichen Schwund des Großhirns, besonders der rechten Hälfte mit mäßiger Erweiterung der Ventrikel, starker Vertiefung der Furchen und Verschmälerung der

Hirnwindungen. Auch das Kleinhirn scheint von Atrophie betroffen zu sein, was mir für die Lokalisation der Erkrankung nicht unwichtig zu sein scheint[1]).

Die Befunde bei **Encephalitis epidemica** sind nicht einheitlich. Bald findet man wie in Fall 9 (s. o.) kaum erkennbare Furchen und große Ventrikel oder wie in Fall 16 deutliche Furchen und kleine Ventrikel. In wieder anderen Fällen finden sich Unterschiede in der Größe der Ventrikel, wie z. B. im folgenden:

Fall 17. Paula O., 22 Jahre alt, aufgenommen am 14. 12. 1922. Lethargisches Zustandsbild der Encephalitis epidemica. Krankheitsbeginn vor 6 Wochen. Am 21. 12. 1922 Pneumocephalus artificialis: je 50 ccm Liquor und Luft. Der Eingriff wird sehr gut ertragen. Kein erhöhter Liquordruck. Wassermann in Blut und Liquor negativ, im Liquor geringe Lymphocytose, 19 Zellen, keine Tuberkelbacillen, Nonne 0, Pandy schwach +, Goldsol Meningitiskurve. Occipitofrontalaufnahme: Furchen angedeutet, nur der linke Ventrikel sichtbar. Frontoccipitalaufnahme: Furchen ziemlich stark, besonders medial nach der linken Seite. Nur der linke Seitenventrikel sichtbar, nicht seitlich verschoben. Seitliche Aufnahmen: Furchen an Stirn- und Scheitelgegend ausgesprochen, aber unscharf. Ventrikel kaum sichtbar, Vorder- und Hinterhorn angedeutet, Zisternen weit. Türkensattel vielleicht etwas weit.

Fall 18. Sibilla N., 19 Jahre alt. Encephalitis epidemica. Aufgenommen am 20. 12. 1922. Am 5. 1. 1923. Lumbalpunktion mit Lufteinblasung: 75 ccm Liquor, 80 ccm Luft. Ziemlich starke Kopfschmerzen, die aber bald vorübergehen. Frontoccipitalaufnahme: Furchen stark ausgesprochen, Ventrikel deutlich, linker weniger aufgehellt, aber größer als rechter. Die schwächer aufgehellten Seitenteile des Schmetterlings fehlen, dritter Ventrikel deutlich, spaltförmig, Zisterne rechts spaltförmig, links weniger deutlich. Seitliche Aufnahmen: Furchen stark ausgeprägt, besonders am Stirnpol. Ventrikel 8,5 cm lang, Vorderhorn deutlich aber unscharf, Hinterhorn spitz. Gegend des Unterhorns und der Zisternen unscharf aufgehellt.

Die Verschiedenheit der Bilder erklärt sich wohl daraus, daß es sich um entzündliche Vorgänge handelt, bei denen Schwellungszustände und Resorption sich abwechseln, und bei denen der Krankheitsprozeß sich häufig gerade in der Umgebung der Ventrikel lokalisiert. Es ist leicht zu verstehen, daß die Bilder verschieden ausfallen je nach dem Stadium der Krankheit, in dem sie aufgenommen werden. Da gerade bei der Encephalitis epidemica die unangenehmen Nebenerscheinungen sich stark bemerkbar machen können, habe ich davon abgesehen, den einzelnen Fall mehrmals zu encephalographieren. Irgendwelche Schädigungen durch den Eingriff haben sich nicht gezeigt. Die beiden Fälle wurden gebessert oder geheilt aus dem Krankenhaus entlassen. Aber auch von einem therapeutischen Nutzen des Eingriffs habe ich mich bei diesen Fällen nicht überzeugen können. Das letztere gilt auch von den folgenden Fällen:

Fall 23. Heinrich D., 11 Jahre alt. Aufgenommen am 25. 4. 1923, ungeheilt entlassen am 1. 5. 1923, 15 Tage später zu Hause gestorben. Der Kranke bietet das Bild des encephalitischen Parkinsonismus. Die Diagnose wird dadurch etwas unsicher, daß die Krankheit vor drei Jahren allmählich im Anschluß an ein Schädeltrauma entstanden sein soll. Am 27. 4. Encephalographie: je 90 ccm Liquor und Luft, wird ohne besondere Nebenerscheinungen ertragen. Liquor ohne krankhaften Befund. Wassermann in Blut und Liquor negativ. Frontoccipitalaufnahme ist verwackelt, auf der occipitofrontalen Aufnahme sind die Furchen und Windungen sehr stark ausgesprochen, fleckig, Ventrikel beiderseits gleich, von normaler Größe. Septum pellucidum deutlich. Auf den seitlichen Aufnahmen sind die Furchen sehr tief, Ventrikel 9 cm lang, sehr wenig hoch, Vorder- und Hinterhorn schmal und lang ausgezogen. Zisternen angedeutet.

Fall 26. Myelitis, wahrscheinlich auch Encephalitis epidemica. Franz M. Aufgenommen am 1. 7. 1923. Der Symptomenkomplex läßt an multiple Sklerose denken,

[1]) Vgl. K. Bonhoeffer: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. Bd. 1, S. 6.

doch ist er so akut entstanden, daß es sich wahrscheinlich um eine Encephalomyelitis handelt. Am 11. 7. Anlage des Pneumocephalus. Je 75 ccm Liquor und Luft. Beim Einströmen der Luft werden starke Kopfschmerzen geklagt, die auch den ganzen Nachmittag anhalten. Einmaliges Erbrechen. Occipitofrontalaufnahme zeigt sehr deutliche Furchen, besonders in den seitlichen Partien (Inselgegend). Ventrikel klein, rechts Zisternen. Frontoccipitalaufnahme zeigt ebenfalls tiefe Furchen, Aufhellung des rechten Ventrikels deutlicher als die des linken. Dritter Ventrikel spaltförmig. Auf den seitlichen Bildern sind die Furchen besonders frontal und parietal sehr tief, die Ventrikel klein und wenig kontrastreich, am deutlichsten das Vorderhorn, Hinterhorn sehr kurz, spitz.

Die Untersuchungen haben die eine Tatsache wohl sichergestellt, daß die von manchen Forschern geäußerte Ansicht, die Encephalitis epidemica stelle eine Vergiftung durch den toxischen Liquor dar, nicht richtig ist. Sonst müßte man bei reichlicher Entleerung von Liquor, wie sie durch das Verfahren ermöglicht wird, häufiger Besserungen beobachten. Die hier und da beobachteten Besserungen erklären sich leicht durch die Annahme, daß meningeale Verklebungen durch die Gaseinblasung gelöst wurden, ähnlich wie bei der Meningoencephalitis luica.

Bei einem leichten Grad von **angeborenem Schwachsinn** mit Bettnässen wurde folgender Befund erhoben:

Fall 21. Josef F., 23 Jahre alt. Aufgenommen am 14. 11. 1922. 1920 Fall auf den Kopf mit kurzdauernder Bewußtlosigkeit und länger dauernden Kopfschmerzen, die besonders beim Bücken auftraten. Gesichtsausdruck etwas blöde, infantilistische Psyche, Rundschädel mit vorstehender Lambdanaht, die am Hinterhaupt einen deutlichen Absatz bildet. Innere Organe normal, ebenso Nervensystem. Achillessehnenreflex links sehr schwach. Fußsohlenreflexe kaum sichtbar. Kryptorchismus beiderseits. Das Bettnässen wurde durch nächtliches Wecken und Strychnininjektionen gebessert. Seit 4. 12. 1922 klagt Patient über unerträgliche Kopfschmerzen. 7. 12. 1922 Lumbalpunktion im Liegen, Druck 300 mm H_2O. Es werden 20 ccm Liquor abgelassen, Liquorbefund normal, auch Wassermann negativ. Nach der Lumbalpunktion vorübergehend Temperaturanstieg bis 38,4. Lytischer Abfall. Die Kopfschmerzen bleiben bestehen. 12. 12. 1922 Lumbalpunktion im Sitzen 90 ccm Liquor abgelassen, 80 ccm Luft eingefüllt. Der Eingriff wird ziemlich gut ertragen. Nur löst er heftige Kopfschmerzen aus, abends Temperaturanstieg auf 38,7. Lytischer Abfall im Laufe von 4 Tagen. Die Frontoccipitalaufnahme ist verwackelt. Occipitofrontale Aufnahme: Windungen wenig deutlich. Hirnspalte nach links verschoben. Ventrikel klein. Deutliche Schmetterlingsfigur. Seitliche Aufnahmen: Schädelknochen sehr dick. Lambdanaht übereinandergeschoben. Furchen sehr tief, besonders an Stirn- und Hinterhauptspol. Ventrikel 9,5 cm lang, im Durchschnitt nur 0,8 cm hoch. Vorderhorn und Hinterhorn deutlich. Vorderhorn doppelt konturiert.

Auffallend ist bei diesem ausgesprochenen Rundschädel, daß die Ventrikel sehr wenig hoch aber lang ausgezogen sind. Ob es sich um eine pathologische Erscheinung handelt, wage ich nicht zu entscheiden. Herrn Professor Heiderich ist es bei seinen Untersuchungen schon immer aufgefallen, daß besonders die Länge des Hinterhorns bei den einzelnen Individuen sehr verschieden ist, und daß sie nicht mit der Schädelform parallel geht (persönliche Mitteilung).

Bei einem zweiten Fall von Bettnässen bei leichtem angeborenem Schwachsinn (Fall 22, Josef K., 15 Jahre alt) waren die Furchen eben erkennbar, die Ventrikel klein, ebenfalls sehr lang ausgezogen, 11 cm lang, das Hinterhorn sehr lang.

Bei **seniler Demenz** sind offenbar die Resultate ebenfalls ungleichmäßig. Bingel findet sehr häufig weite Ventrikel, sehr tiefe Furchen als Zeichen der Hirnatrophie. Die Encephalographie wird bei diesen Fällen auffallend gut ertragen. Ich verfüge über folgende Beobachtungen:

Fall 24. Frau Anna F., 78 Jahre alt. Ausgesprochene senile Demenz, Arteriosklerose und Nephrosklerose mit negativem Wassermann und einem Blutdruck von 210 mm Hg. Starke Apathie, zeitweilig motorische Unruhe. Encephalographie (je 45 ccm Liquor und Luft) wird gut ertragen. Auf der frontoccipitalen Aufnahme sind die Hirnfurchen nicht deutlich sichtbar. Seitenventrikel und dritter Ventrikel weit. Auf der seitlichen Aufnahme Schädelknochen bis zu 1,5 cm dick, Länge der Ventrikel 8 cm, Vorder- und Hinterhorn deutlich, Zisternen erkennbar, Furchen nicht deutlich.

Fall 27. Frau C., 73 Jahre alt, senile Demenz. Je 90 ccm Liquor und Luft. Etwas Erbrechen. Sonst keine schwereren Nebenerscheinungen. Frontoccipitalaufnahme. Weite Seitenventrikel, deutlicher dritter Ventrikel, etwas erweitert. Furchenzeichnung ziemlich ausgesprochen. Seitliche Aufnahme. Ventrikel groß, 11 cm lang, Vorder- und Hinterhorn deutlich. Ausgesprochene Furchenzeichnung, am meisten am Stirnpol.

Bei seniler Demenz sind regelmäßig die Ventrikel etwas erweitert. Weshalb eine stärkere Gasfüllung der Hirnfurchen bei der einfachen Altersatrophie des Gehirns fehlen kann, wurde oben schon besprochen.

Multiple Hirnrückenmarkssklerosen sind hier sehr selten; daher kann ich dafür kein Beispiel anführen. Bingel fand bei einem Fall ein normales Encephalogramm. Möglicherweise geben länger bestehende Fälle doch gelegentlich charakteristische Befunde.

Bei einem Fall von **tuberkulösem Gibbus** der Brustwirbelsäule (Fall 31) mit organischer spastischer Parese beider Beine konnte ich durch Encephalographie nachweisen, daß die Kommunikation zwischen Schädelhöhle und Lumbalkanal nicht gestört war. Wurzelschmerzen traten bei der Einblasung nicht auf.

Mein Material an **Psychosen** ist gering. Ich habe nur zwei Fälle beobachtet:

Fall 29. Frau R., 50 Jahre alt. Früher wegen schwerer Depressionen, jetzt wegen akut manischer Erregtheit in Behandlung. Typisch manisch-depressiv (Dr. F. Koester). Pneumocephalus mit je 90 ccm Liquor und Luft. Frontoccipitalaufnahme: dicker Schädelknochen, Ventrikel deutlich, seitliche Teile des Schmetterlings undeutlich, dritter Ventrikel spaltförmig, Zisternen gefüllt. In den seitlichen Partien ziemlich starke Furchenzeichnung (Inselgegend). Seitliche Aufnahme: Furchen besonders frontal deutlich, Ventrikel weit, Unterhorn nicht deutlich. Zisternen. Der Eingriff wurde sehr gut ertragen, es traten nur vorübergehend Kopfschmerzen und Brechneigung auf.

Fall 30. Frau S., 26 Jahre alt. Hebephrenie (Dr. F. Koester). Pneumocephalus, je 80 ccm Liquor und Luft, danach Erbrechen und starke Kopfschmerzen, die länger anhalten. Frontoccipitalaufnahme: Seitenventrikel sehr klein, dritter Ventrikel spaltförmig, Furchen und Zisternen deutlich. Seitliche Aufnahme: Ventrikel kaum angedeutet, doch erkennt man die Stelle des Hinter- und Vorderhorns; überall ziemlich tiefe Furchen, Zisternen deutlich, Türkensattel etwas weit.

Weitere Untersuchungen würden zu zeigen haben, ob Psychosen eindeutige Bilder geben, ob die Bilder sich während des Ablaufs der Erkrankungen ändern, usw.

Der therapeutische Pneumocephalus artificialis.

Die Encephalographie kann möglicherweise dazu dienen, gewisse therapeutische Erfolge zu kontrollieren. So wird sie z. B. ermöglichen festzustellen, ob meningeale Adhäsionen, die das Eintreten der Luft in die Ventrikel verhindern, sich gelöst haben. Bei dem oben angeführten Fall 2 von Dementia paralytica konnte ich gelegentlich der zweiten Anlage des Pneumocephalus feststellen, daß die Kommunikation zwischen Ventrikel und Subarachnoidealraum sich noch nicht wiederhergestellt hatte.

Gabriel fand 4 Wochen nach Balkenstich die Kommunikation offen; dagegen haben Altschul und Fischer nach Balkenstich bei einem Fall feststellen können, daß die

dadurch bezweckte Kommunikation ungenügend und die Liquorresorption verlangsamt war.

Wichtiger ist die Frage, ob der Pneumocephalus artificialis nicht auch direkt heilend wirken kann. Schon Bingel hat darauf hingewiesen, daß die Lufteinblasung in manchen Fällen von therapeutischem Wert ist. In ähnlichem Sinn haben sich Wandel u. A. geäußert.

Bei Hirntumoren wird die druckentlastende Lumbalpunktion durch die Gaseinblasung ihrer Gefahren großenteils beraubt. Man kann auf diese Art größere Mengen Liquor ablassen als durch einfache Lumbalpunktion. Die optimalen Bedingungen der Technik müssen erst noch durch weitere Erfahrungen festgestellt werden. Nach dem, was wir bisher darüber wissen, wird es sich empfehlen 60 bis 80 bis höchstens 100 ccm Liquor durch Gas zu ersetzen. Trotz der Kompressibilität der Gase kann es auch dabei zu Überdruck kommen. Daher ist besonders streng darauf zu achten, daß der Liquordruck konstant bleibt und plötzliche Drucksteigerungen und Drucksenkungen vermieden werden. Wahrscheinlich empfiehlt es sich in diesem Fall besonders, Kohlensäure als einzublasendes Gas zu verwenden. Wenn man dafür sorgt, daß bei Beendigung des Eingriffs der gleiche Liquordruck bestehen bleibt wie bei Beginn, so wird die Gefahr der Blutung in den Tumor wohl sicher vermieden, und es ist zu erwarten, daß durch die Resorption der leicht resorbierbaren Kohlensäure ganz allmählich der Druck herabgesetzt wird. Der Eingriff kann zweifellos hier des öfteren wiederholt werden, weil die unangenehmen Nebenerscheinungen viel geringer sind als die durch den Hirndruck bedingten schweren Störungen.

Ferner wird man bei Meningitis verschiedenster Ätiologie in die Möglichkeit versetzt, größere Mengen Liquor abzulassen als durch einfache Lumbalpunktion. Ich selbst habe seit mehreren Jahren bei Meningitiden mit recht gutem Erfolg durch Lumbalpunktion am liegenden Patienten große Mengen Liquor (bis zu 100 ccm) langsam abgelassen und durch spezifisches oder normales menschliches Serum so weit ersetzt, daß ein Enddruck von etwa 60 mm H_2O resultierte. Trotzdem bei diesem Verfahren der Liquordruck vorübergehend erheblich herabgesetzt wurde, habe ich nie stärker störende Nebenwirkungen, dagegen häufig günstige Erfolge gesehen. Weitere Erfahrungen werden festzustellen haben, ob der therapeutische Erfolg bei Ersatz des Liquors durch Serum oder durch Gas besser ist, und welches Gas sich am meisten eignet.

Bei Encephalitis epidemica habe ich mehrfach von der Entfernung größerer Liquormengen und Ersatz durch Serum recht gute Erfolge gesehen, während diese bei anderen Fällen ausblieb. Der Pneumocephalus artificialis schien mir bei dieser Krankheit stärkere Nebenerscheinungen zu machen als der Ersatz des Liquor durch Serum. Auch habe ich bei meinen Fällen keine eindeutige Heilwirkung erkennen können. Doch berichtet Bingel über auffallend guten Erfolg des Pneumocephalus im Spätstadium (s. o.).

Größer sind die Aussichten einer therapeutischen Wirkung bei der Lues cerebri, besonders bei den Folgen von Meningoencephalitis luica. Ich habe bei solchen Fällen schon seit längerer Zeit während der spezifischen Behandlung häufige ausgiebige Lumbalpunktionen teils mit, teils ohne Serumersatz gemacht, von dem Gedanken ausgehend, daß die spezifisch wirkenden Heilstoffe leichter in den neu zu sezernierenden Liquor übergehen. Das Verfahren

wurde auch ohne Ersatz durch Serum immer sehr gut ertragen und hatte zweifellos in manchen Fällen sehr günstige Wirkung. Der oben geschilderte Fall 19 hat mir aber gezeigt, daß hier wohl noch andere Faktoren wirksam sind, vor allem die Lösung von meningealen Adhäsionen, und in dieser Richtung wird wahrscheinlich der Pneumocephalus der Lumbalpunktion mit und ohne Serumersatz überlegen sein. Bei Fall 19 waren vorher schon mehrere Lumbalpunktionen gemacht worden, und erst der Pneumocephalus artificialis brachte den sehr rasch einsetzenden und nachhaltigen Erfolg. Auch Bingels Beobachtungen deuten in dieser Richtung. Der Pneumocephalus hat dabei möglicherweise noch die günstige Wirkung, daß die mit dem Liquor sezernierten Heilstoffe weniger verdünnt werden. Wahrscheinlich empfiehlt es sich, möglichst viel Liquor durch Gas zu ersetzen. Auch hier ist noch festzustellen, welches Gas am zweckmäßigsten zu verwenden ist. In jedem Fall ist neben der örtlichen Therapie die spezifische Behandlung durchzuführen.

Das gleiche gilt von der Dementia paralytica, zum mindesten in ihren Frühstadien. Bei beiden Krankheitskategorien ist der Umstand sehr schwerwiegend und fordert den Versuch dieser Therapie, daß die Kranken den Eingriff besonders gut ertragen, und daß die Heilungsaussichten bei den anderen Methoden sehr zweifelhaft sind. Der eine meiner Paralytiker, Fall 2, wurde zweifellos durch den Pneumocephalus sehr günstig beeinflußt.

Ob man bei frischen Apoplexien den Eingriff versuchen soll, von dem Gedanken ausgehend, durch Erhöhung des Drucks gewissermaßen eine „Tamponade des Gehirns“ auszuführen, wage ich nicht zu entscheiden. Ich habe es noch nicht versucht. Vielleicht empfiehlt es sich hier eher, im Liegen die Lumbalpunktion zu machen, nur ganz wenig Liquor abzulassen und eine größere Menge Serum zur Tamponade des Gehirns einfließen zu lassen. Ich verwende bei allen intralumbalen Serumeingießungen seit vielen Jahren nie die Spritze, sondern immer einen kleinen Trichter, der einem ermöglicht, den Liquordruck unter genauer Kontrolle zu halten, plötzliche Druckschwankungen zu vermeiden und den Enddruck auf bestimmte Höhe zu bringen. Vielleicht würde auch die gerinnungsbefördernde Wirkung des Serums bei Apoplexien Erfolg versprechen.

Bei frischen entzündlichen hydrocephalischen Zuständen mit hohem Liquordruck ist vielleicht durch den Pneumocephalus eine gewisse günstige Wirkung zu erzielen. Man wird aber wahrscheinlich damit zu rechnen haben, daß Resorptionsstörungen vorhanden sind. So entstand bei meinem Fall 3, nachdem aller Liquor durch Luft ersetzt war, durch das Mißverhältnis zwischen Luftresorption und Liquorsekretion sehr bald ausgesprochener Hirndruck, der eine entlastende Lumbalpunktion notwendig machte. Vielleicht wird auch hier die Verwendung der von Bingel empfohlenen leichter resorbierbaren Kohlensäure besseren Erfolg haben. In der Regel wird es sich ja nur um eine symptomatische Therapie handeln.

Sehr wichtig scheint mir die Entscheidung der Frage zu sein, ob nicht bei manchen Fällen von Epilepsie durch den Pneumocephalus artificialis Heilung zu bringen ist. Zum mindesten wird man diesen leichteren Eingriff versuchen, ehe man zur Trepanation und Exstirpation des krampfenden Zentrums schreitet. Wichtig ist auch hier, daß Epileptiker den Eingriff auffallend gut ertragen, und daß die Prognose der Krankheit an sich so sehr schlecht ist. Daß im

Anschluß an den Eingriff gelegentlich ein epileptischer Anfall entstehen kann wie bei meinem Fall 25, ist keine Gegenanzeige. Man wird sich aber beim Anlegen des Pneumocephalus in Bereitschaft halten müssen, daß man beide Punktionsnadeln jederzeit plötzlich entfernen kann, damit sie nicht bei einem etwa einsetzenden Anfall abgebrochen werden. Meine beiden Fälle 13 und 14 haben, solange sie nach dem Eingriff in Beobachtung bleiben, keine Anfälle mehr bekommen. Ob sie dauernd frei bleiben werden, läßt sich erst später entscheiden. Es wird vor allem darauf ankommen, die Fälle frühzeitig in Behandlung zu bekommen, denn es ist ja nicht damit zu rechnen, daß epileptische Demenzzustände noch therapeutisch beeinflußbar sind.

Endlich kommen alle Arten von meningealen Verklebungen für die Pneumocephalustherapie in Betracht, vor allem auch dadurch bedingte gekreuzte Lähmungen (Fall 19), besonders aber hartnäckige Kopfschmerzen, migräneartige Zustände mit Reizung des N. vestibularis durch Verklebungen oder seröse Meningitis der Cisterna pontis, die bisher schon von Babinski und Bárány[1]) mit Lumbalpunktionen geheilt worden sind, endlich die Fälle von seröser Meningitis aller Art und Lokalisation.

Für sonstige Gehirnkrankheiten wird der therapeutische Pneumocephalus artificialis wohl nur als palliativer und symptomatischer Eingriff in Betracht kommen können. Wo man dadurch den Hirndruck herabsetzen will, wird man wohl am besten Kohlensäure einblasen, bei komatösen Zuständen ist vielleicht ein Versuch mit Sauerstoff zu machen, dem Bingel eine reizende Wirkung zuschreibt. Ob das Verfahren bei echten Psychosen von irgendwelchem Erfolg sein wird, muß mehr als zweifelhaft erscheinen. Immerhin wird auch hier ein Versuch erlaubt sein, bis man sich von der Nutzlosigkeit durch Tatsachen überzeugt hat.

Aus dieser Übersicht ist zu ersehen, daß gewisse therapeutische Möglichkeiten und Aussichten des Verfahrens vorhanden sind. Man wird in dieser Richtung seine Hoffnungen nicht zu hoch spannen dürfen, aber bei kritisch abwägender Indikationsstellung doch bei einer Reihe von Krankheitsfällen befriedigende Erfolge erwarten können. Die Möglichkeit einer therapeutischen Wirkung des Verfahrens erleichtert uns zweifellos auch den Entschluß zu seiner diagnostischen Anwendung.

Zusammenfassung.

Die Methode des Pneumocephalus artificialis hat sich in vieler Richtung als brauchbar erwiesen und gibt auch für die Zukunft Aussicht auf manche wichtige Resultate. Sie ist bei strenger Indikationsstellung und guter Technik nicht gefährlich. Gefahren bringt sie mit sich, wenn sie falsch angewandt wird. Die Nebenerscheinungen sind etwas stärker als bei der Lumbalpunktion. Sie haben aber keine dauernden Schädigungen zur Folge. Der Wert der Methode ist ein dreifacher:

1. ist sie berufen, unsere theoretischen Vorstellungen über manche krankhafte Vorgänge am Gehirn und am Schädel zu vertiefen und auszubauen. Sie wird uns auch wichtige Aufschlüsse über die Liquorsekretion und -resorption vermitteln,

[1]) Bárány: 85. Naturforscherversammlung, Wien 1913, Verhandl. Bd. I, S. 352.

2. ist die Methode berufen, praktisch diagnostisch in vielen Fällen wichtige Aufschlüsse zu geben. Sie bringt den kommunizierenden Hydrocephalus internus so schön zur Darstellung wie keine andere Methode; sie bringt bei Gehirntumoren und Verdacht auf solche eine wertvolle Ergänzung unserer übrigen Untersuchungsmethoden und wird häufig auch mit dazu beitragen, die Diagnose eines Hirntumors abzulehnen. Dabei sind die Ergebnisse des Verfahrens meist nicht pathognomonisch, sondern nur im Verein mit anderen Untersuchungsmethoden wertvoll. Auch bei anderen Gehirnkrankheiten, besonders mit örtlichen Schrumpfungsprozessen, ist sie ein wertvolles diagnostisches Unterstützungsmittel;

3. ist die Methode schon bisher bei manchen Fällen praktisch therapeutisch von Nutzen gewesen, und es besteht die Möglichkeit, ihre therapeutische Brauchbarkeit weiter auszubauen und nutzbar zu machen.

Wer die Methode anwenden will, muß vorher mit der Technik und Wirkung der Lumbalpunktion aufs genaueste vertraut sein. Je weniger man die an sich nicht schwierige Technik des Pneumocephalus artificialis beherrscht, um so vorsichtiger muß man mit der Indikationsstellung sein.

XII. Die Meiostagmin-Reaktion bei bösartigen Geschwülsten.

Von

M. Ascoli-Catania.

Unter Mitarbeit von **N. Waterman**-Amsterdam.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

Arzt und Zarzyki: Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 10.
Ascoli, M.: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 2.
— (1) und Izar: Ebenda Nr. 8.
— — (2): Ebenda Nr. 22.
— — (3): Ebenda Nr. 41.
Balzareck: Med. Klinik 1915. Nr. 24.
Bauer, E.: Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. XVIII, 1923.
Bertino: La Ginecologia, anno VII. 1910.
Blumenthal: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 24. 1915.
— und Fränkel: Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 39.
Bucco: Gazz. internaz. di med.-chirurg. 1913. Nr. 49.
Brueggemann: Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. XXV, S. 877.
Burmeister: Journ. of infect. dis. Vol. XII, Nr. 3.
Castiglioni: Osp. magg. 1911. Nr. 2.
Cattoretti (1): Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 18.
— (2): Biochem. e terap. sperim. anno III, fasc. 9.
— (3): Biochem. e terap. sperim. anno IV, fasc. 8.
— (4): Pathologica. Vol. IV, p. 439.
D'Agata: Atti VII Congresso di patologia, Pisa 1913.
De Agostini: Med. Klinik 1910. Nr. 29.
Dietrich: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 81.
Duse: La clinica chirurg. 1911. Nr. 6.
D'Este: Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 19.
Fagiuoli: Biochem. e terap. sperim. Vol. II.
Farmer Loeb: Biochem. Zeitschr. Bd. 136.
Ferrari u. Urizio: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 16.
Fulchiero (1): Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 43.
— (2): Pathologica, anno V. Nr. 112.
Fukuhara: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 9, S. 283.
Gasbarrini (1): Folia clin. chim. e microsc. anno III, fasc. X.
— (2): Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 33.
Graff, v.: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. III.
Hall: Communications de l'Inst. Serother. de l'Etat Danois. Vol. IX, p. 329 e p. 353. 1917.
Hara (1): Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 52.
— (2): Ebenda 1914. Nr. 25.
Ischiwara: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 71, S. 80. 1913.
Izar, G. (1): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6. 1910.
— (2): Biochem. Zeitschr. Bd. 29.
— (3): Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 25.
— (4): Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 39.
— (5): Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 33.
— (6): Ebenda Nr. 49.
— (7): Ebenda 1913. Nr. 18.
— (8): Biochem. Zeitschr. Bd. 60.
— (9): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 21.
— (10): Boll. accad. Gioenia scienze nat. in Catania. Vol. VII. 1920.
— (11): Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 34.
— (12): Ebenda 1923. Nr. 14.
Izar und Diquattro (1): Biochem. e terap. sperim. Vol. III. 1911.
— — (2): Ebenda 1914.
— und Patané: Biochem. Zeitschr. Bd. 58. 1913.
— und Ferro: Ebenda Bd. 59. 1914.
— und Diquattro: Tumori Vol. III. 1914.
— und Caruso (1): Rif. med. 1921. Nr. 48.
— — (2): Ebenda 1922. Nr. 7.
— — (3): Biochem. e terap. sperim. 1921. Nr. 10.

Kahn und Potthof (1): Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 8.
— — (2): Ebenda Nr. 34.
— — (3): Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29.
— — (4): Ebenda Bd. 31.
Kelling (1): Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 3.
— (2): Ebenda 1911. Nr. 44.
— (3): Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 18, S. 3.
— (4): Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 27.
Köhler u. Luger (1): Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 29.
— — (2): Ebenda 1913. Nr. 8.
— — (3): Ebenda 1918. Sept.
Kopaczewski: a) Les colloides en thérapeuthique. Masson p. 25. 1921. b) Theorie et pratique des Colloides Vigot. 1923.
Kraus: Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 23.
— v. Graff und Ranzi: Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 28.
Leidi: Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 38.
Luger, Weis Ostborn, Ehrentheil: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 36.
Mello: C. R. soc. biol. 1910. p. 322.
Micheli e Cattoretti (1): Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 21.
— — (2): Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 44.
— — (3): Pathologica. 1910. Nr. 43.
— — (4): Giorn. R. Acc. Torino Tom. XVII, fasc. 1-3. 1911.
— — (5): Ebenda t. XVI, fasc. 12. 1910.
— — (6): Biochim. e terap. sperim. anno II, fasc. 8.
— — (7): Pathologica. 1911. Nr. 68.
— — (8): La clin. med. italiana 1913.
Micheli: Biochim. e terap. sperim. anno III, fasc. 10.
Mioni (1): Atti XXIII Congr. soc. ital. di chirurgia 1911.
— (2): Tumori anno III, fasc. 6.
v. Monakow: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 42.
Nassetti: Riv. veneta di sc. med. 1911. fasc. 4.
Ranzi: In Kraus-Levaditi: 1. Ergänzungsband.
Roffo e Miquenz: Prensa med. argentina 12/2/917.
Roffo (1): Prensa med. argentina. 2/V/917.
— (2) Rev. Inst. Bacter. Buenos Ayres. Vol. I, Nr. 1.
Rosenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.
Roosen und Blumenthal: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.
Rocchi: Rif. med. 1911. Nr. 28.
Sachs, H.: Strahlentherapie Bd. V. 1923.
Stabilini: Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 32.
Stammler (1): Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 37.
— (2): Arch. f. klin. Chirurg. Bd. XVII, S. 1.
— (3): Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 92.
Tedesko: Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 26.
Tominaga: Biochem. Zeitschr. Bd. 140, H. 1/3, p. 230. 1923.
Traube, J.: Biochem. Zeitschr. 1922.
Verson: Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 30.
Waterman (1): Biochem. Zeitschr. Bd. 133. 1922.
— (2): Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1915.
— (3): Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. Bd. 37. 1923.
— (4): Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1921. Nr. 2.
— (5): Arch. Néerlandaises de Phys. Bd. IV. 1920.
Weinberg: II. Confér. internat. pour l'étude du cancer 1910. Alcan éd Paris 1911.
Wissing (1): Diss. Kopenhagen 1916.
— (2): Hospitalstidende 1915. Nr. 23, S. 565.
— (3): Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 38.
Weis-Ostborn: Med. Klinik 1921. Nr. 22.

Wolfsohn: II conférénce pour l'étude du cancer, Paris, Alcan 1910.
Zarzycki: Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 8.
Zubrzycki (1): Gynäkol. Rundschau Bd. VII, Nr. 23.
— (2): Arch. f. Gynäkol. Bd. 102, S. 1.

Einleitung.

Als Meiostagminreaktion[1]) bezeichneten wir die Herabsetzung der Oberflächenspannung, die unter bestimmten Bedingungen beim Zusammenbringen von Immunserum und entsprechendem Antigen stattfindet. Die Herabsetzung der Oberflächenspannung einer Flüssigkeit bedingt die Verkleinerung ihrer von einer gegebenen Oberfläche sich ablösenden Tropfen — daher die Bezeichnung Meiostagminreaktion, aus dem Griechischen *μείων* (kleiner) und *στάζω* (tropfe) — und folglich die Zunahme der Tropfenzahl einer abgemessenen Flüssigkeitsmenge, greifbar mit dem J. Traubeschen Stalagmometer[2]).

Das klinische Bedürfnis nach einer Seroreaktion zur Erkennung bösartiger Geschwülste veranlaßte mich und Izar (1909, damals in Pavia) sofort nach Auffindung der Meiostagminreaktion ihre Anwendung an dieses Problem zu versuchen; Zweck vorliegender Abhandlung ist es über die Entwicklung, welche die Meiostagminreaktion in bezug auf maligne Tumoren in den letzten 13 Jahren erfahren hat, eine zusammenhängende Übersicht zu geben.

Nachdem Vorversuche mit Tumorseris und wässerigen Tumorextrakten die Existenz der gesuchten Reaktion anzudeuten schienen, glückte uns nach mannigfaltigen Bemühungen die Ausarbeitung einer Methode die wirksamen Stoffe aus Geschwülsten zu extrahieren: dieselben erwiesen sich als zu den Lipoiden gehörig und sind, wie sich später herausstellte, am einfachsten mit Methylalkohol extrahierbar. Wir gelangten so zur Feststellung, welche die Grundlage und den Ausgangspunkt unserer weiteren Studien bildete: daß die Tumorsera befähigt sind, mit gewissen Lipoiden in besonderer Weise zu reagieren; und nannten die Reaktion Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten auf Grund der Methode, mit welcher dieselbe sich zuerst offenbarte.

Bald darauf führten Micheli und Cattoretti den wichtigen Nachweis, daß mit derselben Methode bereitete Pankreasextrakte identische Resultate liefern. Es zeigte sich jedoch bald, daß den Tumor- und Pankreasantigenen der — den Antigenen für die Meiostagminreaktion im allgemeinen, nicht nur bei bösartigen Geschwülsten gemeinsame — höchst unwillkommene, ihre praktische Verwertung schwer störende Mangel einer extremen Labilität anhaftet, die wohl mit ihrer Lipoidnatur in Zusammenhang steht und in der außerordentlichen Zersetzlichkeit gewisser Fettsäuren (z. B. die α-Linolensäure) ein Analogon findet.

Von verschiedenen Seiten wurde versucht diese schwere Klippe zu umschiffen. Auf Anregung von R. Kraus unternahmen es Köhler und Luger für die

[1]) Betreffs der Beziehungen der Meiostagminreaktion zu den J. Traubeschen Forschungen vgl. 1.

[2]) Über dieses Instrument und die Methodik der Oberflächenspannung im allgemeinen p. 27. Daselbst auch die Berücksichtigung der Lecomte de Nouyschen Kritik (Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 89, Nr. 34. 1923).

labilen Extraktantigene ein haltbares Ersatzmittel zu suchen: es glückte diesen Autoren ein solches im Acetonextrakt aus Lecithin zu finden, Ferrari und Urizio ein gleiches noch wirksameres in Amylalkohol-, Xylol-, oder, am besten, Toluolextrakten aus Lecithin.

Dasselbe Ziel, dem schweren Mangel der Labilität der Antigene abzuhelfen, ununterbrochen und rastlos verfolgend, bearbeitete in meinem Institute Izar und faßte zunächst Vereinfachungen der Antigenextraktionsmethode und die Reinigung der Antigene (1910—1911) ins Auge. Als diese Bemühungen in bezug auf den angestrebten Zweck in praktischer Rücksicht ergebnislos ausfielen, nahm er die Frage des Ersatzes der Extraktantigene durch chemisch näher definierte Substanzen in Angriff, wozu ihm der Ausgangspunkt in seinen Studien über Lipolyse geboten war. Dieser beharrliche Kampf gipfelte in der festgestellten Brauchbarkeit, an Stelle der Extraktantigene, von gewissen Fettsäuren, welche in bezug auf Haltbarkeit und Deutlichkeit der Ausschläge Vorteile bieten.

Desgleichen zielten die Bemühungen Izars (1) von jeher daraufhin, die Oberflächenspannung als Maßstab der stattgefundenen Meiostagminreaktion durch einfachere, sinnfälligere Indicatoren zu ersetzen. Als solche ergaben sich die Giftigkeit für Versuchstiere der Niederschläge von erhitzten Tumorserum — Antigengemischen (Meiostagminreaktion „in vivo", Izar 1911), sowie die antihämolytische resp. antitoxische Modifikation — schwächere Herabsetzung der hämolytischen resp. toxischen Wirkung gewisser Fettsäuren durch Tumorsera als durch Nichttumorsera (Izar 1912), von denen erstere Form durch ihre technische Kompliziertheit, letztere infolge ihrer geringeren Spezifizität praktisch weniger empfehlbar sind.

Einen weiteren Indicator fand Izar in der Komplementablenkung — stärkere Komplementablenkung für Tumorsera im Vergleiche zu Nichttumorseris des durch bestimmte Volumina Aq. dest. ausgefällten Komplexes Globulinlipoidantigen; zur Beurteilung ihres praktischen Wertes liegt noch nicht genügendes klinisches Material vor.

Schließlich konnte (Stammler 1911) den Eintritt der Meiostagminreaktion durch eine Fällungserscheinung mit wässerigen Emulsionen methylalkoholischer Tumorextrakte sichtbar machen, (Izar 1920) mit Linol- oder Ricinolsäureemulsion in hypertonischem Medium.

In praktischer Hinsicht kommen von den aufgezählten Formen der Meiostagminreaktion die stalagmometrische und die präcipitierende in Betracht mit Ricinolsäure als Antigen, deren parallele Ausführung dringend ratsam ist. In besonderen Fällen dürfte es angezeigt sein die Reaktion „in vivo" mit heranzuziehen.

Was die Natur der Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten betrifft, hat ihre eingehende Analyse zur Erkenntnis geführt, daß dieselbe:

1. Sich zwischen Serum und bestimmten Organlipoiden (und auch bestimmten Fettsäuren) abspielt;

2. dementsprechend nicht absolute klinische Spezifizität besitzt;

3. sich von den Immunitätsreaktionen prinzipiell unterscheidet;

4. chemischer und physikalisch-chemischer Natur ist, indem sie einerseits erwiesenermaßen an bestimmte chemische Strukturen (Reaktionsfähigkeit einer eng beschränkten Anzahl von Fettsäuren (Izar) und stereochemische Konfiguration [unterschiedliches Verhalten von α- und β-Glyceriden

(Izar) gebunden ist, andererseits physikalisch chemische Vorgänge bei der Reaktion wesentlich beteiligt sind, wie sie in der Flockungsform der Reaktion deutlich zum Ausdruck kommen.

In theoretischer Beziehung sind wir zur Auffassung gelangt, welche alle aufgezählte Erscheinungeformen der Meiostagminreaktion einheitlich zu erklären und abzuleiten gestattet, daß dieselbe mit dem Lipoidstoffwechsel der Geschwulst zusammenhängt, indem der mit dem Tumorwachstum einhergehende besondere Lipoidumsatz eine Anhäufung bestimmter Tumorlipoide oder ihrer Abkömmlinge im Blute mit sich führt; so daß, bei der schon bestehenden partiellen Blockierung der jene Lipoide zu binden fähigen Serumsubstanzen, bei weiterem Zusatze gleicher oder ähnlicher Lipoide im besten Falle weiter nur eine lockere Verankerung derselben erfolgen kann. Diese hat einerseits die erhöhte Ausflockbarkeit (resp. verminderte Ausflockbarkeit in salzarmem Medium[1]), bzw. Komplementbindungsfähigkeit) der bindenden Serumbestandteile zur Folge, andererseits die leichte Befreiung (durch höchstens einstündiges Erhitzen auf 50°) der zugesetzten Antigene und die daraus hervorgehende Erniedrigung der Oberflächenspannung, sowie das stärkere Hervortreten der ihnen eigenen hämolytischen Wirkung.

Im Lichte der erhobenen Kennzeichen und der entwickelten Auffassung über ihr Wesen kennzeichnet sich die Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten als ein eigenartiger Typus biologischer Reaktionen, von dem kaum anzunehmen ist, daß er in diesem dastehenden Paradigma einzig zur Geltung kommt, sondern in mannigfaltigen anderen physiologischen und pathologischen Zuständen Äquivalente besitzt, so daß uns das mit der Reaktion betretene Arbeitsgebiet Ausbildung und Erweiterung speziell vom ausgeführten Gesichtspunkte des Organlipoidstoffwechsels zugänglich zu sein scheint. So ist es uns auf diesem Boden schon gelungen eine besondere Reaktionsfähigkeit der Blutsera von Graviden gegenüber Placentarlipoidextrakt nachzuweisen[2]).

Allgemeiner Teil.

Über die sogenannten Antigene.

I. Das Reagens.

Extraktantigene.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung der Antigene dienten uns ursprünglich bösartige Geschwülste, Carcinome und Sarkome, sowohl vom Menschen als (transplantable) von Ratte und Maus, während menschliche Nieren, Milz, Leber, Lymphdrüsen, Knochenmark versagten; Pankreas kam damals nicht zur Verarbeitung, weil dieses autoptisch gewonnene Organ immer zu stark zersetzt war. Bald darauf erfolgte seitens Micheli und Cattoretti die prinzipielle Feststellung, daß den Antigenen für die Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten der Charakter strenger Spezifizität abgeht, indem sich solche

[1]) Nicht veröffentlichte Versuche von Izar.

[2]) M. Ascoli und Izar: Reale accad Naz. dei Lincei Vol. XXIX, serie 5, 2° sem. fasc. 7° bis 8°.

Substanzen nicht allein bei bösartigen Geschwülsten, sondern auch im Pankreas (vom Menschen, Rind, Hammel und besonders vom Hunde) vorfinden und in gleicher Weise extrahierbar sind. Weiter erbrachte Kelling den Nachweis, daß auch die Hühnerleber die wirksame Substanz oder die wirksamen Substanzen enthält, welche Feststellung Di Quattro (in nicht veröffentlichten Versuchen aus meinem Institute) mit Hühner-, Tauben-, Sperling-, sowie Kaninchen-, Katzen-, Schweineleber bestätigen konnte; die Ausschläge waren etwas schwächer als die parallel mit Tumor- und Pankreasantigenen gewonnenen. Besonders eignen sich nach Micheli Lebern mit Phloridzin vergifteter Hunde, nach D'Agata von mit Diphtherietoxin vergifteten Kaninchen. Aus Hoden, Eierstöcken und Embryonen konnte Kelling geeignete Antigene nicht gewinnen, wohl aber aus Hühnereidotter (im Gegensatze zu Tauben- und Fischeidottern): Verson erhielt einmal aus einem kolloiden Struma einen Extrakt, der mit drei Tumorseris positiv reagierte.

Die Extraktion der Antigene aus Geschwulst- oder Pankreasbrei erfolgte anfangs mit einer komplizierten, von uns ausgearbeiteten Methode durch Alkohol und Äther, später fanden wir im Methylalkohol ein einfaches Ersatzmittel, welches in der Folge auch von den meisten Autoren benutzt wurde.

Wie schon angedeutet, zeichnen sich die Extrakte durch ihre ganz außerordentliche Labilität aus; De Agostini fand, daß dieselben schon durch Schütteln in zugeschmolzenen Ampullen unwirksam werden; sogar die trockenen, gepulverten und im Exsiccator aufbewahrten Tumor- und Pankreasbreie leisten (Mello) für unbegrenzte Haltbarkeit nicht im entferntesten Gewähr, ja liefern mitunter schon nach wenigen Tagen unbrauchbare Extrakte.

Das Pankreasextrakt kann (Izar) in methylalkoholischer Lösung sukzessive durch Aceton, Äthylalkohol, Äther, Petroläther, Benzol gefällt werden ohne seine Wirksamkeit einzubüßen. Trotz der dadurch stattgefundenen Entfernung zahlreicher fremdartiger Stoffe ist durch diese „Reinigung" in bezug auf Haltbarkeit des Präparates nichts gewonnen: seine Labilität besteht unverändert fort. Durch diese Manipulationen erfahren aber die Löslichkeitsverhältnisse des Antigens eine Änderung: während dieses früher zwar Toluol-, Chloroform-, Ligroin-, Schwefelkohlenstoff-, Petrolätherlöslich, hingegen Aceton-, Benzol- und Äthylalkoholunlöslich war, zeigte es sich nach erfolgter Fällung mit den erwähnten Mitteln aceton- und (nicht veröffentlichten Versuchen von Patané aus unserem Institute zufolge) auch benzollöslich.

In bezug auf ihre Fähigkeit mit Tumorseris zu reagieren sind die Extraktantigene (am eingehendsten sind in dieser Beziehung die Tumor- und Pankreasantigene geprüft) den übereinstimmenden Angaben aller Autoren nach prinzipiell vollständig gleichwertig; qualitativ verschiedenes Verhalten ein und demselben Serum gegenüber ist nie einwandfrei festgestellt worden. Nach Micheli und Cattoretti eignen sich die Pankreasantigene durchschnittlich besser zur Reaktion, ohne jedoch einen konstanten Vorteil zu bieten.

Identität besteht aber trotzdem zwischen den einzelnen Extraktantigenen nicht. Schon zwischen Tumorantigenen verschiedener Tierspezies lassen sich Unterschiede auffinden. Zwar fällt die Meiostagminreaktion positiv aus, sei es, daß menschliche oder tierische (Ratten, Mäuse) Tumorsera mit menschlichem als mit tierischem Tumorextrakt versetzt werden; auf dieser Grundlage der breiteren Tumorspezifizität kommt aber innerhalb gewisser Grenzen auch eine

Artspezifizität zum Ausdruck, indem die betreffenden Tumorsera mit dem artgleichen Antigen stärkere Ausschläge ergeben als mit artfremden (Izar). Auf die Deutung dieses Befundes werden wir später eingehen.

Zwischen den Pankreasantigenen verschiedener Tierspezies untereinander ist ein Vergleich in diesem Sinne noch nicht unternommen worden, wohl infolge der Schwierigkeiten frisches Pankreas vom Menschen und besonders zur Antigendarstellung genügende Mengen desselben von Ratte oder Maus zu beschaffen. Es scheinen aber andersartige, biologisch faßbare Differenzen zwischen Tumorantigenen einerseits und Pankreasantigenen andererseits zu bestehen. Izar wies nach, daß durch subcutane oder intraperitoneale Einspritzung von Rattensarkomantigen sowohl bei Ratten als bei den für diesen Tumor nicht empfänglichen Meerschweinchen das Blut des gespritzten Tieres das Vermögen erlangt meiostagminpositiv zu reagieren; hingegen konnte Fagiuoli bei Kaninchen und Meerschweinchen durch die Einspritzung von Pankreasantigen (vom Rind, Kalb, Hund, Schwein) eine solche Reaktionsfähigkeit nicht auslösen. Ferner fanden Micheli und Cattoretti, daß während die (methylalkoholischen) Tumorextrakte gegenüber menschlichen und tierischen Nichttumorseris sich gleich verhalten, die Pankreasextrakte in solchen Verdünnungen, in denen sie mit menschlichen Nichttumorseris keinen Ausschlag geben, mit Ratten-, Meerschweinchen-, Kaninchen-, Hundenormalserum noch eine echte Reaktion liefern, indem die charakteristische Herabsetzung der Oberflächenspannung, und zwar nicht sofort, sondern nur nach einstündigem Erhitzen auf 50°, zur Geltung kommt. Es braucht kaum bemerkt zu werden, daß dieses Verhalten keineswegs mit der Meiostagminreaktionsfähigkeit tierischer Tumorsera gegenüber Pankreasantigenen im Vergleich zu Nichttumorseris in Widerspruch steht; nur ist es nötig, um dieselbe zum Ausdruck zu bringen, entweder Tumorantigene heranzuziehen oder bei Benutzung von Pankreasextrakten vorher den Titer derselben gegenüber gleichartigen Nichttumorseris zu ermitteln.

Künstliche, synthetische und chemisch definierte Antigene.

Einen wichtigen Fortschritt in der Reaktion bedeutete es, als es Köhler und Luger in ihren von R. Kraus angeregten Untersuchungen gelang einen Ersatz für die empfindlichen Extraktantigene im Acetonextrakt aus Lecithin zu finden. Die Differenz in den Ausschlägen mit Seris carcinomatöser und nicht carcinomatöser Individuen war zwar absolut klein, aber relativ evident und greifbar. Zarzycki bestätigte die bedeutsamen Befunde von Köhler und Luger und kommt zu dem Schluß, daß der Acetonlecithinextrakt zwar nicht imstande ist, die aus Carcinom und Pankreas hergestellten Antigene vollständig zu ersetzen, dafür aber die einfache Herstellung und Haltbarkeit des ersteren die Reaktion leichter ausführbar macht. Den von Köhler und Luger eingeschlagenen Weg weiter verfolgend stellten sich Ferrari und Urizio die Aufgabe zu erforschen, ob es nicht möglich wäre durch Verwendung von anderen Lösungsmitteln bessere Resultate zu erzielen; ein Gedanke, der sich erfolgreich erwies. Es ergab sich bei Untersuchung der Gruppe der Alkohole die interessante Tatsache, daß vom Methyl- bis zum Amylalkohol unter stetem Steigen des Titers eine progressive Zunahme der Ausschläge bei Carcinom eintrat. In der aromatischen Reihe ergaben (Lecithin) Benzol-, Xylol- und Toluolextrakte hingegen gleichlautende, aber ebenfalls zufriedenstellende Resultate, die den mit Amylalkohol erzielten

gleichkamen. Es war zu hoffen, daß mit der Vergrößerung der Ausschläge auch eine günstigere Ausbeute positiver Reaktionen Hand in Hand gehen würde; und dies trat in den Versuchen von Ferrari und Urizio auch ein, indem diese Autoren mit ihrer Modifikation des Köhler-Lugerschen Antigens außerordentlich günstige Resultate zu verzeichnen hatten.

Den ersten Erfolg in der Suche nach näher definierten, mit Tumorseris positiv reagierenden Verbindungen, hatte Izar mit nach der Methode von Emil Fischer von ihm hergestellten Myristilproteinen zu verzeichnen: Myristil-(Witte) Pepton, -Albumose (aus Pepton Witte, Roche, Merck und sowohl durch Trypsin- als durch Pepsinsalzsäureverdauung aus Kalbspankreas bereitet), -Edestin, -Elastin-, Kasein-, -Kyrin, -Gelatine, -Fibrin, -Globulin, -Hystidin, -Tyrosin; an Stelle der Myristilsäure benutzte er auch die von Olein- und Palmitinsäure befreiten Fettsäuren aus Kalbspankreas, aus menschlichen Sarkomen, Carcinomen, sowie aus Kakaobutter mit Erfolg. Bei der weiteren Ausbildung dieser Versuche gelang ihm die Reaktion auch mit der Myristilsäure allein. Dieser ermutigende Erfolg veranlaßte ihn systematisch die ihm zugänglichen Fettsäuren zu prüfen; unter diesen stellten sich die Linolsäure und die Ricinolsäure als meiostagminreaktionsfähig heraus. Izar frug sich noch, ob vielleicht die einfachen oder Mischglyceride der Myristil-, Linol-, Ricinolsäuren in bezug auf die Reaktion Vorteile bieten; es stellte sich heraus, daß nur einige unter den einfachen Glyceriden brauchbar sind, und auch diese im Vergleiche zur Ausgangssäure geringere Ausschläge ergeben. Unter den Diglyceriden sind die α-Diglyceride wirksamer als die β-Glyceride; unter den Triglyceriden sind diejenigen am wirksamsten, in denen die Linol- und Ricinolsäure beide die α-Stellung einnehmen; auch hier stehen die Resultate mit allen wirksamen Verbindungen hinter den mit den Ausgangssäuren erhaltenen in bezug auf Ausgiebigkeit der Ausschläge zurück.

Im einzelnen zeichnen sich auch die in Rede stehenden Antigene durch besondere Eigenschaften aus. Die Myristilsäure ergibt, sei es mit menschlichen Seris als mit Sarkomrattenseris, gleiche Resultate; das Linol-Ricinolsäuregemisch versagt hingegen meistens mit Sarkomrattenseris. Das Lecithinantigen bewährt sich ebenso mit frischen als mit Leichenseris; hingegen ist das Linol-Ricinolgemisch (nach brieflicher Mitteilung von Ferrari) beim Arbeiten mit Leichenseris nicht brauchbar. Dieses Verhalten stellt wohl die Übergangsstufe zu weiteren postmortalen Veränderungen, infolge welcher alte zersetzte Nichttumorsera, die in frischem Zustande negativ waren, reaktionsfähig werden können (Izar und Diquattro).

Natur der Antigene.

In den Betrachtungen über die Natur der Antigene gehen wir am besten von der feststehenden Tatsache aus, daß es sich schon im Falle der Extraktantigene keineswegs um streng spezifische Stoffe handelt, die ausschließlich in bösartigen Geschwülsten sich vorfinden.

Auch die weiter entstehende Frage, ob es sich bei den in Tumoren und Organen enthaltenen reaktionsfähigen Stoffen um einheitliche, identische Substanzen handelt, dürfte in verneinendem Sinne beantwortet werden müssen, wenn den zahlreichen, früher ausführlich erörterten biologisch faßbaren Unterschieden zwischen den einzelnen Antigenen, der verschiedenen Wirksamkeit

der Lecithinextrakte in verschiedenen Lösungsmitteln, der Ungleichwertigkeit der chemisch definierten Antigene gegenüber tierischen und menschlichen, frischen und Leichenseris Rechnung getragen wird. Am besten verständlich und erklärlich erscheint die Gesamtheit der Befunde (darunter insbesondere auch die relative Artspezifizität der Tumorantigene) unter der Annahme, daß die Extrakte eine Mehrheit reagierender Stoffe enthalten, die in den einzelnen Antigenen quantitativ oder qualitativ in verschiedenem Maß vertreten sind.

Mit dieser Annahme harmonieren die beim Studium der chemisch definierten Antigene gewonnenen Erfahrungen, die ihrerseits geeignet sind die Frage der Extraktantigene zu beleuchten und zu fördern. Es lohnt sich die dabei hervortretenden Gesichtspunkte der Besprechung zu unterziehen. Die Meiostagminreaktionsfähigkeit fand sich unter unzähligen geprüften Verbindungen auf die Gruppe der Fettsäuren beschränkt und unter diesen stellte sie sich wieder als nur an eine eng begrenzte Anzahl, bei Verkettung derselben zu einfachen und Mischglyceriden wieder an bestimmte Konfiguration gebunden, heraus; ihre Kuppelung an Proteine gelingt ohne Einbuße der spezifischen Reaktionsfähigkeit, jedoch unter Annahme nicht unbeträchtlicher Labilität.

Demgegenüber sind die Tumor- und Pankreasantigene erstens auf Grund ihrer Löslichkeitscharaktere und Extraktionsbedingungen in die Klasse der Lipoide einzureihen. Durch sukzessive Umfällung mit verschiedenen Mitteln gelangt man zu einem acetonlöslichen Phosphatide, in welchem sich die Reaktionsfähigkeit ohne Verlust wiederfindet. Und ein wirksames Antigen kann ebenfalls aus Lecithin durch Extraktion mit heißem Aceton gewonnen werden.

Zweitens weist die Unwirksamkeit der primären Ätherextrakte aus Geweben und die Notwendigkeit der Vorbehandlung mit Alkohol zum Zwecke erfolgreicher Extraktion der Antigene aus denselben, auf die Möglichkeit einer Bindung der Organantigene an Eiweißkörper, Lipoideiweißverbindungen, Lipoproteine, deren Lockerung ihrer Lösung vorausgehen muß; ihre Labilität ist extrem.

Es ergeben sich also zwischen Extrakt-, künstlichen und chemisch wohl definierten Antigenen in verschiedener Beziehung manche Berührungspunkte und Ähnlichkeiten, welche zur Vermutung führen, es mögen die wirksamen Substanzen der Extraktantigene von Körpern dargestellt sein, die den chemisch definierten Antigenen nahestehen und mit anderen in den betreffenden Geweben vorhandenen Stoffen zu komplizierten Lipoiden aufgebaut und vielleicht weiter noch an Proteine gebunden sind.

II. Reaktionsform.

Die Reaktion in Vivo.

Bei der Prüfung der Giftigkeit der methylalkoholischen, sowie ätherischen Antigene (aus Tumoren oder Pankreas) fand Izar, daß während wässerige Emulsionen derselben an sich so gut wie ungiftig sind, dieselben stark toxische Eigenschaften annehmen, wenn sie eine Stunde auf 50° erhitzt werden; ähnlich verhalten sich übrigens auch äthylalkoholische Extrakte anderer Organe (Izar und Fagiuoli: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 13, S. 31; Biochimica e Terapia sperimentale Vol. 14, H. 2).

Werden nun jene Extraktemulsionen in bestimmten Mengenverhältnissen mit Blutserum versetzt und kräftig zentrifugiert, so bleibt das Gift in der

Flüssigkeit, falls es sich um Nichttumorsera handelt, während es in den Niederschlag übergeht, sofern das Serum von Trägern bösartiger Geschwülste stammt. Digeriert man diese toxischen mit Tumorseris erhaltenen Niederschläge mit frischem Normalserum, so nimmt dieses stark giftige Eigenschaften an.

Die Symptomatologie besteht bei intravenöser Einspritzung beim Kaninchen, welches das geeignetste Objekt für diese Versuche darstellt, in Dyspnoe, Zittern, Krämpfen, Taumeln, Erbrechen, Entleerung von Kot und Harn, Paralyse der Extremitäten. Bei den sofort erlegenen Tieren schlägt das Herz noch, das Blut gerinnt erst in 10—30 Minuten. Der Ausfall des Versuches ist als positiv zu betrachten, wenn die Tiere spätestens innerhalb 24 Stunden eingehen.

III. Reaktionsform.

1912 wies Izar darauf hin, daß die Hämolyse als Indicator für die Meiostagminreaktion aussichtsvoll erschien. 1914 wies er dann nach, daß die hämolytische und toxische Wirkung der Myristil-, Linol- und Ricinolsäure von Nichttumorseris meistens in stärkerem Maße herabgesetzt wird als von Tumorseris. Wir lassen die von Izar angeführten Paradigmata folgen.

Tabelle I.

0,2 ccm Emulsion (in NaCl-Lösung) methylalkoholischer Lösung von	Fettsäuregehalt der Emulsion	0,6 ccm 0,85 %ige NaCl-Lösung + 0,2 ccm: 0,85 %ige NaCl-Lösung	Nichttumorserum	Tumorserum
		Nach 1 Stunde Aufenthalt im Wasserbad bei 50° und Erkalten bei Zimmertemperatur Zusatz von 1 ccm 5 %iger gewaschener Rinderblutkörperchen-Aufschwemmung		
		Resultat der Hämolyse nach 2 Stunden bei 37°		
Myristilsäure	1/60	+++ [1])	+++	+++
	1/70	+++	+++	+++
	1/80	+++	++	+++
	1/90	+++	+	+++
	1/100	+++	±	++
	1/125	+++	0	+
Linolsäure	1/100	+++	+++	+++
	1/125	+++	+++	+++
	1/150	+++	++	+++
	1/175	+++	+	+++
	1/200	+++	±	+++
	1/250	+++	0	++
	1/300	+++	0	0
Ricinolsäure	1/80	+++	+++	+++
	1/90	+++	+++	+++
	1/100	+++	++	+++
	1/125	+++	+	+++
	1/150	+++	±	+++
	1/175	+++	0	++

Letztere Versuchsanordnung lehnt sich an die Reaktion „in vivo“ an; diese faßt jedoch die verschiedene Verteilung des Giftes von erhitzten Extraktantigenen

(Übergang in den Niederschlag bei Tumorseris, in Lösung verbleiben bei Nichttumorseris) ins Auge, während die in Rede stehende Reaktionsform den Unterschied in der Neutralisierungsfähigkeit zwischen Tumorseris und Nichttumorseris gegenüber Myristilsäure usw. anzeigt.

Waterman (2) wies ferner darauf hin, daß den Pankreasantigenen, die damals vorzugsweise zur Ausführung der Reaktion dienten, eine stark hämolytische Wirkung zukommt und daß man im allgemeinen parallel mit dem Ausschlag der Reaktion eine mehr oder weniger starke Hämolyse der im Serum belassenen Blutkörperchen beobachtet. Er setzte auch diese hämolytische Wirkung mit derjenigen einer ungesättigten Fettsäure (Ölsäure) in Parallele und wies ebenfalls auf die praktischen Konsequenzen hin.

Dietrich unternahm dann ähnliche Untersuchungen und fand, daß schwächere Hämolysehemmung durch Tumorsera als durch Nichttumorsera auch dann hervortritt, wenn die Hämolyse, anstatt durch besagte Organextrakte oder Fettsäuren, durch Galle bewirkt wird.

Schließlich benutzten Kahn und Potthof (2)[1]) anstatt der Myristil-, Linol- und Ricinolsäure, nach Waterman die Ölsäure (als Natriumoleat) und fanden gleichfalls eine schwächere Hemmung der Hämolyse durch Tumorserum als durch Nichttumorserum.

Bei der Sinnfälligkeit und Beliebtheit des Hämolyseindicators schien zunächst diese Reaktionsform vor den übrigen den Vorzug zu verdienen. Auf Grund weiterer Untersuchungen (von deren Veröffentlichung infolge ihres ungünstigen Resultates abgesehen wurde) sah sich aber Izar (11) nicht veranlaßt diesen Ersatz zu empfehlen, weil die Grenzen positiver Reaktionen bei anderen Krankheitszuständen für die antihämolytische Reaktionsform breiter zu ziehen sind, wie die Versuche von Kahn und Potthof (2) bestätigen.

IV. Reaktionsform.

(Die präcipitierende Meiostagminreaktion.)

Die Eigenschaft der Tumorsera gegenüber Lipoidextraktantigenen unterschiedlich fällend zu wirken, war prinzipiell schon in der Meiostagminreaktion „in vivo" hervorgetreten, indem das aus den Antigenen durch Erhitzen entstandene Gift in den Niederschlag überging.

Auf eine Flockungsmodifikation der Meiostagminreaktion hat Stammler hingewiesen. Beim Studium der Meiostagminreaktion und im Bestreben dieselbe einfacher zu gestalten, beobachtete Stammler, daß Tumorsera in Emulsionen der von mir und Izar (1) angegebenen Tumorantigene — im Verhältnis von 0,1 bis 0,5 ccm reinen Serums zu 1 ccm des mit Aqua dest. bis zur Opalescenz

[1]) Kahn und Potthof bemerken, daß „übrigens die Priorität über hemmende Kraft von Carcinomsera gegen Seifenhämolyse angestellt zu haben nicht Izar, sondern Sweak, Moyer und S. Fleisher (Journ. of med. research Vol. 27, p. 383—398. 1913, zitiert nach Kongreßzentralbl. f. inn. Med. Bd. 5, S. 594) gebührt". Wir haben das Zitat nachgeschlagen, und zwar heißt es dort: „Die Sera von normalen und carcinomkranken Individuen werden auf ihre antihämolytischen Eigenschaften gegenüber der Hämolyse durch n/50-Mischsäure und n/250-Ölsäure geprüft. Die antihämolytische Kraft des normalen Serums schwankte in recht weiten Grenzen. Für die Carcinomsera konnte keine deutliche Zunahme der antihämolytischen Kraft nachgewiesen werden" (im Original nicht gesperrt gedruckt). Also eine negative Priorität.

verdünnten Extraktes — nach 12stündiger Digestion bei 37° oder 6stündiger bei 50°, nach dem Erkalten oder manchmal schon vordem, einen feinen Niederschlag hervorriefen, während sich die Flüssigkeit klärte. Stammler bemerkte, daß sich Pankreasantigene zu dieser Reaktionsform nicht eignen.

Es sei noch vorausgegriffen, worauf später ausführlicher eingegangen werden soll, daß bei der Meiostagminreaktion in einer ersten Phase ein Ausgleich der oberflächenspannungsherabsetzenden Wirkung der zugesetzten Antigene ebenso mit Tumorseris als mit Nichttumorseris stattfindet, welcher Ausgleich an eine Bindung der Antigene an Eiweißkörper des Blutserums denken läßt. In der zweiten Phase der Reaktion werden durch Erhitzen oberflächenspannungsherabsetzende Substanzen befreit. Izar frug sich nun, ob infolge der supponierten, durch Erhitzen wieder gelösten Bindung an Lipoide, der Serumanteil nicht einer solchen Veränderung unterlegen sei, die auch andersartigem Nachweise zugänglich wäre.

In dieser Richtung prüfte er zunächst ob der Zusatz von Säuren oder Laugen nach stattgefundener Reaktion greifbare Veränderungen hervorruft, jedoch erfolglos; ebenfalls negativ fielen Versuche mit wässerigen Ricinolsäureemulsionen (in Aqu. dest.). Positive Resultate hatte Izar erst dann zu verzeichnen, als er in Anlehnung an Meinicke und Sachs-Georgi hypertonische Emulsionen (von Linolsäure oder Ricinolsäure) heranzog. Nach mannigfaltiger Variierung der Mengen- und Konzentrationsverhältnisse, gelang es ihm eine Versuchsanordnung ausfindig zu machen, bei welcher unter Verwendung von Tumorseris ein Niederschlag entsteht, der mit Nichttumorseris ausbleibt. Weiter stellte Izar fest, daß dieselben Resultate auch mit Lipoidextraktantigenen, sei es aus bösartigen Geschwülsten als aus Pankreas erhalten werden[1]).

V. Reaktionsform.

Der bei der Meiostagminreaktion „in vivo“ stattfindende Übergang des Giftes in den Niederschlag, wenn es sich um Tumorsera handelt, ließ es möglich erscheinen, daß das Antigen eine Bindung an Serumbestandteile erführe; in demselben Sinne sprach der im vorausgehenden Abschnitte besprochene, in einer ersten Phase der Reaktion nachweisbare, Ausgleich der oberflächenspannungsherabsetzenden Wirkung der zugesetzten Antigene.

Weiter war aus früheren Untersuchungen Izars hervorgegangen, daß durch geeignete Verdünnung mit Aqu. dest. aus Antiserum-Antigengemischen ein komplementbindender Niederschlag erhalten wird. Izar wandte nun diese Versuchsanordnung auf die Meiostagminreaktion an und versetzte Tumorsera mit wässerigen Emulsionen von äthyl-, methylalkoholischen oder Acetonextrakten in solcher Verdünnung, daß bei Verwendung von Nichttumorserum der Niederschlag keine komplementbindende Eigenschaft besaß. Unter solchen Versuchsbedingungen erwies sich der Niederschlag bei Verwendung von Tumorserum als komplementbindungsfähig.

Die Reaktionsform läßt sich am besten an einem Versuchsprotokoll erläutern:

---

[1]) Nachtrag nach Abschluß der Arbeit. Von Kahn ist kürzlich eine Modifikation der präcipitierenden Meiostagminreaktion vorgeschlagen worden, in welcher die Ricinolsäure durch Oleinsäure ersetzt wird. (Klin. Wochenschr. 1923. Jg. 2, S. 128).

Mit frischem Tumorserum und Nichttumorserum werden folgende Versuche angesetzt:

I. 0,3 ccm Serum plus 1,5 ccm zweimal destilliertes Wasser,

II. 0,3 ccm Serum plus 1,5 ccm Emulsion von methylalkoholischem menschlichem Carcinomextrakt in zweimal destilliertem Wasser (1 : 50). Nach 15stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird 15 Minuten kräftig zentrifugiert, der Niederschlag zweimal mit zweimal destilliertem Wasser gewaschen, in 0,6 ccm 2,5% NaCl-Lösung gelöst und auf 1,5 ccm mit 0,85% NaCl-Lösung aufgefüllt.

In 3 Röhrchen wird je 0,5 ccm dieser Flüssigkeit eingetragen und 2 bzw. 3 und 5 Komplementeinheiten (Meerschweinchenserum) zugesetzt; Auffüllung der einzelnen Röhrchen auf 2 ccm. Nach 45 Minuten Verweilen bei 37° wird je 0,5 ccm 5% gewaschener, mit Kaninchenantirinderserum sensibilisierter Rinderblutkörperchen zugesetzt. Ablesung der Resultate nach 45 Minuten bei 37°.

Izar stellte weiter fest, daß bei gleichbleibenden Serumantigenmengenverhältnissen die Wirksamkeit des Niederschlages mit der zugesetzten Wassermenge in Zusammenhang steht: das optimale Verhältnis ist 1 Teil Serum auf 4—5 Volumina 2 mal destillierten Wassers.

Der Zusatz von Cholesterin in geeigneter Menge setzt die komplementbindende Wirkung von Nichttumorseris herab, während jene von Tumorseris im Gegenteil begünstigt werden kann.

Auch die Zeitverhältnisse müssen berücksichtigt werden, indem bei zu kurzem Kontakte der Niederschlag schwach wirksam sich erweist; bei langdauerndem der Unterschied Tumor — Nichttumor verwischt wird: die günstigsten Zeitverhältnisse liegen zwischen 12—18 Stunden.

Längere Versuchsreihen, in denen die Ergebnisse dieser Reaktionsform mit den vorausgehenden verglichen werden könnten, konnten bis jetzt noch nicht gesammelt werden. Theoretisch interessant, praktisch störend ist der Umstand, daß diese Reaktionsform nur mit Extraktantigenen, nicht aber mit Linolsäure, noch mit Ricinolsäure stattfindet.

Klinischer Wert der Meiostagminreaktion.

Über diagnostische Erfahrungen mit der Meiostagminreaktion haben außer Izar und mir, Micheli und seine Mitarbeiter Cattoretti und Fulchiero, D'Este, de Agostini, Stabilini, Tedesco, Verson, Kelling, Mello, Bertino, Stammler, Leidi, Gasbarrini Castiglioni, Mioni, Bucco, Zarzycki, Ferrari und Urizio, M. Rosenberg, Wissing, Weis-Ostborn, Waterman u. a. berichtet. Es wäre am naheliegendsten, die Gesamtbefunde einfach nebeneinanderzustellen und rechnerisch das Fazit über die klinische Brauchbarkeit der Reaktion zu ziehen. Und doch würde dieses kritiklose Zusammenwerfen des vorliegenden Materials und seine Verarbeitung zu einer Statistik, die uns zahlenmäßig den Prozentsatz positiver und negativer Reaktionen bei bösartigen Geschwülsten und bei anderen Erkrankungen vor Augen führen sollten, nur irrezuführen geeignet sein, geschweige denn ein auch nur annähernd zuverlässiges Bild der Leistungsfähigkeit der Reaktion zu bieten.

Es hat schon R. Kraus in seinem auf der 6. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin erstatteten Referate auf die zum Teil sehr ausgesprochene Ungleichmäßigkeit der von den einzelnen Autoren erhaltenen Resultate sowohl in bezug auf den Prozentsatz positiver Reaktionen bei Tumoren als solchen bei anderen Krankheitszuständen hingewiesen und der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Ursache wohl in der Labilität der bis dahin benutzten Extraktantigene und der daraus resultierenden Unsicherheit ihrer Handhabung, die von den betreffenden Autoren selbst hervorgehoben wird, zu suchen sei. Diese Differenzen haben aber nun durch die weitere Forschung auch in anderen Umständen befriedigende Aufklärung erfahren, auf die wir jetzt eingehen wollen.

Von einem sehr rationellen und berechtigten Standpunkte ist die Frage systematisch zuerst von einem der besten Kenner und um die nähere Kenntnis der Reaktion hochverdienten Forscher, Micheli, betrachtet worden. Der für die exakte klinische Bewertung der Reaktion aussichtsvollere Weg schien Micheli nicht so sehr in der wahllosen Vermehrung der Kontrollfälle und der allgemeinen Feststellung von Prozentsätzen zu liegen, sondern in der methodischen Verfolgung der Reaktion bei verschiedenen Krankheitszuständen.

Die Frucht der umfassenden Untersuchungen von Micheli und Cattoretti bestand im Nachweise, daß die Meiostagminreaktion in der überwiegenden Mehrzahl der gewöhnlichen medizinischen und chirurgischen Erkrankungen deutlich und bei denselben konstant negativ ausfällt, daß positive Reaktionen jedoch öfters bei der croupösen Pneumonie (vom 3.—4. Krankheitstage an bis 6—7 Tage nach eingetretener Krise), bei vorgeschrittener Lebercirrhose (im Ascitesstadium, nicht bei hypertrophischer Cirrhose, anderen Leberkrankheiten, noch Gallensteinen), selten bei schwerem Diabetes (bestätigt von Stammler, Gasbarrini, Waterman), Basedow (bestätigt von Leidi) und Ikterus (Cattoretti, Leidi), ausnahmsweise, schwach und vorübergehend bei langdauernden, fieberhaften Krankheiten (Lungentuberkulose), experimentell nach Entfernung beider Nebennieren bei weißen Ratten (Cattoretti) zu verzeichnen sind. Waterman wies eigentümliche Schwankungen in der Reaktion beim Serum von Hunden nach experimenteller Pankreasexstirpation nach.

Micheli und seinen Mitarbeitern verdanken wir auch die Kenntnis, daß das Blutserum nach Chloroform- oder Äthernarkose positiv reagiert, wenn es auch früher negative Reaktion aufwies; bzw. bei vorher positivem Ausfalle seine Reaktionsfähigkeit erhöht ist. Endlich erbrachte ein Schüler Micheli's Fulchiero, den Nachweis, daß dies auch während der Schwangerschaft (vom 6. Monate bis zum Ende derselben) der Fall ist.

Micheli betont, daß seine Befunde zwar die absolute Bewertung des Ausfalls der Meiostagminreaktion sicher einschränken, den praktischen Wert derselben jedoch nicht tangieren, indem die Krankheitszustände mit eventuell positiver Reaktion beschränkt sind und glücklicherweise differentialdiagnostisch — worauf es ja hauptsächlich ankommt — selten in Betracht kommen.

Ähnlichen in Deutschland von Stammler vorgenommenen Prüfungen nach sind diesen Zuständen schwere Verbrennungen und scheinbar auch Prostatahypertrophien, von denen übrigens ein guter Teil als echte Tumorbildung betrachtet wird, hinzuzufügen; wie ersichtlich, bemerkt Stammler, handelt

es sich meistens um Erkrankungen, bei denen maligne Tumoren differentialdiagnostisch auszuschließen sind. Stammler, sowie Brüggemann betonen nachdrücklich, daß die Reaktion mit Kachexie nichts zu tun hat; im Gegenteil hatte ja Rosenberg gerade bei sehr vorgeschrittener Carcinose mit starker Kachexie, besonders kurz vor dem Exitus, negative Meiostagminreaktionen zu beobachten. Waterman betont ebenfalls die Unabhängigkeit positiver Reaktion von Kachexie. Köhler und Luger, Brüggemann, Rosenberg berichten, daß keine ihrer wassermannpositiven Kontrollen die Meiostagminreaktion gaben und betonen die Unabhängigkeit letzterer von der Komplementablenkung bei Syphilis, eine von Waterman ebenfalls bestätigte Tatsache.

Meistens hatte Rosenberg, sowie wir, Verson, Brüggemann bei Hautcarcinomen, die ja auch klinisch meist mehr als eine Lokalerkrankung imponieren, negativen Ausfall der Reaktion zu verzeichnen. Was die Frühdiagnose mit Hilfe der Meiostagminreaktion anlangt, die klinisch ja mit das Wichtigste an der ganzen Frage ist, so scheint es, daß die frühen Stadien zum mindesten nicht seltener reagieren als die späten (unsere Erfahrung, Rosenberg usw.); jedoch ist die Erfahrung in dieser Beziehung sehr beschränkt und weitere Untersuchungen dringend erwünscht. Desgleichen in bezug auf das Fortbestehen oder Verschwinden der Reaktion bei rezidivfreien Fällen und Fällen mit Rezidive (wir, Stammler, Brüggemann). Neuere Ergebnisse von Waterman haben gezeigt, daß jedenfalls für positive Reaktion eine gewisse Ausbreitung des Prozesses nötig ist. Damit stimmt, daß nach gelungener Radikaloperation und erfolgreicher Bestrahlung (eventuell Restbestrahlung) die Reaktion entweder negativ wird, oder doch wenigstens sehr herabgesetzt wird. Dieses Faktum verleiht der Reaktion auch gewiß prognostische Bedeutung.

Es scheint gesichert, daß auch außerhalb des gezeichneten Berichtes, ab und zu Fälle vorkommen, in denen trotz Abwesenheit eines Tumors, die Reaktion positiv ausfällt. Ein solcher (Nierensteine) wurde schon gelegentlich unserer zweiten Mitteilung angeführt und wir verfügen bis auf heute fünf weitere, worunter drei Abscesse. Ihre außerordentliche Seltenheit vereitelt vorläufig noch den Versuch einer Gruppierung dieser Fälle, läßt andererseits das Vorkommnis in praktischer Rücksicht als nicht wesentlich betrachten, trotzdem man sich dasselbe immer vor Augen halten muß, und weitere methodische diesbezügliche Untersuchungen erwünscht sind.

An diese Befunde knüpft sich eine interessante noch nicht näher bearbeitete, von R. Kraus, v. Graff und Ranzi aufgeworfene Frage an, ob sich nämlich die beim Krebs eine hervorragende Rolle spielende Disposition zur Erkrankung serologisch verrät und ein Teil der zur besprochenen, nicht näher präzisierten Gruppe gehörenden Fälle nicht durch das eventuell bestehende andersartige Leiden, sondern mit der erwähnten Möglichkeit in Zusammenhang steht.

Die Bewertung des positiven Ausfalls der Reaktion darf demnach immer nur im Zusammenhange mit dem klinischen Bilde und im Hinblick auf die der Leistungsfähigkeit der Methode gezogenen Grenzen erfolgen [1]).

---

[1]) H. Sachs betont darum, daß es wünschenswert ist, die Reaktion in engster lokaler Gemeinschaft zwischen Klinik und Laboratorium auszuführen und sie niemals zur schablonenhaften Ausführung den gewöhnlichen serologischen Instituten zu überlassen.

Wenn differentialdiagnostisch Tuberkulose in Frage kommt und die Reaktion positiv ausfällt, ist es ratsam, dieselbe mit einer weiteren Blutprobe zu wiederholen, da bei dieser Krankheit die seltenen positiven Fälle die Reaktion nach Micheli nur vorübergehend aufweisen.

Nicht unerwähnt dürfen die lehrreichen Ergebnisse von Bertino bleiben, welcher, während er unter 23 Krebsfällen (wovon 21 histologisch untersucht), 20 positive Reaktionen zu verzeichnen hatte, hingegen in 15 gynäkologisch krebsverdächtigen Fällen (zum Teil sogar durch die mikroskopische Untersuchung mit dem Löffel abgetragener Fragmente verdächtig) nur negative Reaktion fand, wobei die nachträglich vorgenommene Operation (und folgende mikroskopische Untersuchung) bösartige Geschwülste ausschloß.

Wie glänzend die Reaktion in geübten Händen sich in klinisch diagnostischer Beziehung bewähren kann, welche wertvolle Anhaltspunkte sie zeitigen kann, darüber gibt am besten die ausführliche, zur Lektüre nicht warm genug zu empfehlende Arbeit von Cattoretti überzeugenden Ausschluß. Die gründliche Beherrschung des benutzten Antigens erlaubte ihm diagnostisch sogar zwei Lebercirrhosen trotz positiven Ausfalls von Tumoren glücklich zu differenzieren. Cattoretti verfügte über ein Pankreasantigen, welches in mehrfachen Prüfungen mit Tumorseris Ausschläge von zwei Tropfen, mit Serum von Cirrhotikern nie weniger als vier Tropfen Ausschlag bot: auf Grund der Bescheidenheit der Ausschläge erkannte er zwei, klinisch als Lebercirrhosen auszusprechende Fälle, als Neubildungen, welche autoptische Bestätigung erhielten. Nicht minder lehrreich sind die von Waterman (3) angeführten Fälle.

Aus der Gesamtheit der angeführten Befunde, nämlich dem gehäuften Vorkommen der Reaktion bei bestimmten Erkrankungen, ihrem konstanten Auftreten nach der Narkose und während der Schwangerschaft, erhellt zur Genüge wie trügerisch, auch abgesehen von der Möglichkeit diagnostischer Irrtümer (die wohl hie und da auch eine Rolle spielen dürften, bei dem nur geringen Prozentsatze autoptisch oder mikroskopisch kontrollierter Fälle) Schlüsse aus einer einfachen Zusammenstellung des von verschiedenen Quellen gesammelten Materials sich erweisen würden. Denn die angeführten Ergebnisse sind zum Teil erst nachträglich bekannt geworden und konnten folglich von den einzelnen Autoren nicht berücksichtigt werden, so daß die Prozentsätze naturgemäß der blinden Willkür des Zufalls, je nach Art und Zahl der Krankheitszustände, von denen die eingelaufenen Fälle gerade stammten, anheimgestellt waren, wie es jetzt in unserer Hand liegen würde durch geeignete Wahl der Kontrollen künstlich beliebige Prozentsätze und Zerrbilder zu konstruieren. Dieselbe Befunde geben uns andererseits den Schlüssel zur Erklärung der zwischen den einzelnen Resultaten bestehenden Unterschiede.

Aber aus dem Studium der einzelnen Beiträge kann man sich des Eindruckes nicht erwehren, daß auch die von R. Kraus geäußerten Bedenken nicht ganz unbegründet sind und einige Ungleichmäßigkeiten der Resultate doch auf ungleichwertige Technik (Nichteinhaltung gewisser technischer Vorschriften, besonders jener der Blutentnahme im nüchternen Zustande, der peinlichen Reinigung der Glasgeräte) oder stattgefundene Schädigung der benutzten Antigene zurückzuführen seien. Darauf soll im technischen Teile ausführlich eingegangen werden; an dieser Stelle möchten wir jedoch hervorheben, daß positive Nichttumorfälle, die außerhalb der schon bekannten Gruppen

fallen, dann erst als einwandsfrei zu betrachten sind, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

I. daß das Blut im nüchternen Zustande entnommen sei;
II. daß das positive Resultat nicht mit einem Antigen allein erhalten sei;
III. daß eine weitere Blutentnahme den Befund bestätigt.

Gesonderte Besprechung verdienen die Ergebnisse mit den Lecithinextrakten und den chemisch definierten Antigenen.

Das vorliegende Tatsachenmaterial ist weniger reichhaltig als jenes über die Extraktantigene, auch nicht so eingehend und methodisch bearbeitet, weshalb wir davon absehen, es im einzelnen zu besprechen. Aus den Untersuchungen von Fulchiero, Rosenberg, Wissing, N. Blumenthal, Waterman geht der weitgehende Parallelismus, ja die scheinbare Identität der mit Linolsäure und mit Ricinolsäure gewonnenen Resultate mit jenen von den methylalkoholischen Extraktantigenen gelieferten hervor. Besonders überzeugend ist in dieser Beziehung, daß auch mit den neuen Antigenen Lebercirrhose, Gravide, Pneumonie positive Reaktion geben, welcher Umstand ein wichtiges Argument für die Gleichwertigkeit darstellt.

Soweit die Sachlage zur Zeit zu übersehen ist, scheint es also nicht, daß dieses oder jenes der aufgezählten Antigene abweichende Resultate liefert, sondern eher darauf anzukommen, daß das jeweilig benutzte Präparat zur Zeit des Versuchs die erforderliche Reaktionsfähigkeit besitzt, wozu geprüfte Ricinolsäurepräparate am meisten Gewähr bieten.

Zum Schlusse sei auf die Resultate mit der Izarschen Modifikation in vivo hingewiesen. Dieselbe scheint einerseits eine günstigere Ausbeute positiver Reaktionen bei Tumorfällen, andererseits die erwünschte Ausscheidung wenigstens eines Teiles der positiven Nichttumorsera zu versprechen. Izar konnte nämlich mit drei sicheren, in vitro meiostagminnegativen Tumorseris, die Reaktion in vivo auslösen, während mit 14 alten, zersetzten, in vitro meiostagminpositiven (Izar und di Quattro) Nichttumorseris und einem Narkoseserum die Reaktion in vivo negativ ausfiel. Es könnte demnach die Izarsche Modifikation berufen sein die Meiostagminreaktion im beabsichtigten Sinne zu ergänzen. Es besteht allerdings, wie Izar bemerkt, die Möglichkeit, daß in anderen Fällen die Reaktion in vivo gegenüber jener in vitro ihrerseits ähnliche Nachteile bietet, um so mehr als er in den Bereich seiner Untersuchungen absichtlich alle ihm zugänglichen Tumorsera mit negativer Meiostagminreaktion in vitro und positive Nichttumorsera zog. Leider liegen weitere Beiträge aus anderen Quellen nicht vor, während methodische Versuche um in Zusammenhang mit den Feststellungen von Micheli und Cattoretti, Stammler, zu erforschen ob und gegebenenfalls bei welchen Nichttumorerkrankungen, mit in vitro öfters positivem Ausfalle, die Reaktion in vivo negativ ist, angezeigt erscheinen, indem dieselbe in solchen Fällen zur Ergänzung der übrigen Reaktionsformen und Klärung eines weiteren Prozentsatzes von Fällen vielleicht einsetzen könnte.

Über das Wesen der Reaktion.

Wir haben uns von Anfang an über diesen Punkt mit der größten Zurückhaltung geäußert, und schon in der 2. Mitteilung ausdrücklich erklärt, daß „uns vorläufig nicht genug Anhaltspunkte vorzuliegen schienen um bezüglich

der Frage, ob die Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten eine echte Immunitätsreaktion darstellt und es sich dabei um Antigene im übrigen Sinne handle, irgendwelche Stellung zu nehmen"; diese Reserve haben wir auch weiterhin aufrecht erhalten. Um so befremdender erscheint es immer wieder zu lesen, daß wir die entgegengesetzte Anschauung vertreten haben.

Wie angebracht die Reserve war bewies alsbald der Nachweis der Brauchbarkeit der Pankreasextrakte als Antigene; die nicht strenge Spezifizität dieser auf der einen Seite, der reagierende Sera andererseits entzieht der erwähnten Möglichkeit jeden Boden.

Daraufhin lag es am besten im Geiste der Zeit an fermentative Prozesse zu denken und sich vorzustellen, daß besondere, den Tumorseris eigene Fermente aus bestimmten Lipoid- oder Lipoproteidverbindungen die Oberflächenspannung herabsetzende Stoffe befreien, welche Auffassung von Micheli und Cattoretti auch ausgesprochen wurde.

Nachträglich verließ Micheli diesen Standpunkt und gelangte auf Grund der Überlegung, daß in jenen Zuständen (Pneumonie, Lebercirrhose, Schwangerschaft, Narkose . . .), in denen das Blutserum positive Reaktion bieten kann, ein erhöhter Lipoidgehalt desselben und damit einhergehende Acidose [1]) nachweisbar sind, zu der allgemeinen Auffassung, daß die Meiostagminreaktion (bei bösartigen Geschwülsten) auf der erhöhten Konzentration bestimmter Lipoide im Serum oder zum mindesten auf einer Störung des Stoffwechsels derselben beruhe: eine insoferne glückliche Definition als die Reaktion in ihren, wenn auch unbestimmten Rahmen jedenfalls unterzubringen sein dürfte und die in ihrer breiten Fassung schon durch die Lipoidnatur der Antigene an und für sich berechtigt erscheinen dürfte.

Leider ist es mit unseren Kenntnissen über den Lipoidumsatz nicht weit her; und kommt die Erkenntnis der genannten Beziehungen eher letzterem zugute, als daß sie an sich uns einen tieferen Einblick in das eigentliche Wesen der Reaktion böte. Solange nur Extraktantigene bekannt waren, schien auch der Versuch in die Natur der Reaktion weiter einzudringen und zu ermitteln, worin sie eigentlich besteht und welche Veränderungen das Blut erfahren muß, um reaktionsfähig zu werden, nicht gerade aussichtsvoll. Mit der Auffindung chemisch definierter Antigene stellten sich auch in dieser Beziehung die Chancen günstiger und forderten dazu auf, der Frage von diesem Gesichtspunkte näher zu treten, was seitens Izar auch geschah.

Der Umstand, daß bestimmte Fettsäuren mit Tumorseris die Reaktion geben, drängte zunächst die Annahme in den Hintergrund, daß die Verminderung der Oberflächenspannung durch die vom Serum bewirkte Befreiung bestimmter Substanzen aus den Extraktantigenen bedingt sein könne.

Izar fand nun, daß bei Zusatz gleicher Mengen besagter Fettsäuren oder 1 Stunde auf 50° erhitzten Pankreasantigenen zu destilliertem Wasser, Tumorserum oder Normalserum — und darauffolgendem einstündigem Erhitzen auf 50° — die Verminderung der Oberflächenspannung im ersten Falle am deutlichsten, im zweiten schwächer, im dritten am schwächsten ausfiel. Mit anderen

[1]) Waterman leugnet auf Grund seiner Untersuchungen und jener Mentens, Moores und Burrows das Bestehen einer Acidosis bei der Krebskrankheit. Der krebskranke Organismus neigt eher zur Alkalosis.

Worten: Nichttumorsera besitzen die Fähigkeit die oberflächenspannungsherabsetzende Wirkung bestimmter Fettsäuren oder der erhitzten Antigene innerhalb gewisser Grenzen zu verhüllen; Tumorsera besitzen dieselbe in geringerem Maße. Dieser Unterschied ist es, der in der Meiostagminreaktion zum Ausdruck kommt und ihr Wesen ausmacht.

Es liegt nahe, das Vermögen von Blutseris die oberflächenspannungherabsetzende Wirkung der Antigene auszugleichen mit einer Bindung oder Beschlagnahme letzterer durch besondere Substanzen in Zusammenhang zu bringen. Bei weiterer Ausspinnung dieses Gedankenganges käme ein erhöhter Gehalt der Tumorsera an bestimmten Lipoiden oder ein verminderter Gehalt (bzw. eine Veränderung) an letztere bindenden Substanzen in Betracht. Zur Stütze ersterer Annahme konnte Izar folgende Beobachtungen erheben:

Setzt man zu Normalserum (Izar) eine minimale, dessen Oberflächenspannung kaum verändernde Menge einer beliebigen Fettsäure hinzu und nachträglich Antigen im üblichen Verhältnisse, so bekommt man einen bedeutenden Ausschlag.

Der Zusatz (Izar) von Cholesterin (welches mit den Fettsäuren in Verbindungen eingeht und die oberflächenspannungerniedrigende Wirkung derselben herabsetzt) unterdrückt auch die von den Antigenen bewirkte Erniedrigung der Oberflächenspannung. Diese Ausführungen und Beobachtungen Izars führen uns zu den Auffassungen Mayer und Schäffers, die bewiesen, daß für jede Zelle ein bestimmtes Verhältnis zwischen Sterinen und Phosphatiden besteht. Dasselbe Gleichgewicht besteht ebenfalls im Blute, und es ist gerade dieses Gleichgewicht, das beim Krebs gestört ist, und zwar als Folge des Übertrittes in die Blutbahn von in diesem Sinne desäquilibrierten Lipoidstoffen.

Die hämolytische Wirkung der Myristilsäure, Linolsäure und der Ricinolsäure wird von Tumorseris meistens in stärkerem Maße herabgesetzt als von Nichttumorseris.

Eine Veränderung der lipoidbindenden Serumsubstanzen dürfte hingegen heranzuziehen sein bei der Deutung der Tatsache, daß postmortale Zersetzungsvorgänge die Reaktionsfähigkeit positiver Sera oder Exsudate (Izar) erhöhen, bzw. dieselbe bei negativen auslösen können [vgl. oben: Izar und Di quattro; schon für Leichensera ist die Reaktionsbreite größer, indem die meisten (auch Nichttumor) Leichensera mit Linol- und Ricinolsäure reagieren (vgl. oben: Ferrari), wenn auch mit dem Lecithinextrakt der Unterschied Tumor-Nichttumor noch faßbar ist (Ferrari und Urizio). Auf Grund seiner Versuche in vitro ist Kahn zu der Auffassung gelangt, daß an erster Stelle die Albumine des Serums, erst in zweiter Linie die Lipoide (Sterine) als Bindungsstoffe der von dem Tumor produzierten fettartigen Körper fungieren. Es ist schwierig, hierüber zu entscheiden; daß auch die Eiweißkörper binden, ist sicher; für die Absättigung mehr spezifisch-chemischer Valenzen würde eine Bindung mit mehr gleichartigen Körpern naheliegender sein.

Was nun den für frische Tumorsera zur Reaktionsfähigkeit postulierten erhöhten Gehalt an bestimmten Lipoiden, so dürfte ein solcher am naheliegendsten aus dem erhöhten Lipoidumsatz der wachsenden Geschwulst — in der

ja diese Substanzen erwiesenermaßen gerade enthalten sind — abzuleiten sein, welche Abstammung von den Beobachtungen Watermans (3) von der quantitativen Abhängigkeit der Meiostagminreaktion von der Ausbreitung des Geschwulstprozesses und dem Schwunde derselben nach Radikaloperation oder erfolgreicher Bestrahlung entschieden befürwortet sind. Die geänderte Lipoidzusammensetzung des Tumors äußert sich auch in den geänderten Permeabilitätsverhältnissen dem elektrischen Strom gegenüber, sowie in der Reaktion mit bivalenten Ionen (Calcium, Magnesium usw.) (Waterman). Einen erhöhten unkompensierten Lipoid (Fettsäure)-Gehalt der Tumorsera wird man wohl als festgestellt betrachten dürfen, wenn die Angaben von Kopaczewski und Roffo, sowie die späteren von Bauer, wonach Tumorserum sogar ohne Hinzufügung von Fettsäure gegenüber Normalserum und Seris bei anderweitigen Krankheiten eine niedrigere Oberflächenspannung aufweist, sich bestätigen.

Izar betont aber, daß die sich bei der Reaktion selbst abspielenden Vorgänge keineswegs mit einem so einfachen Mechanismus ohne weiteres ablaufen können: sonst müßte ja die zu ihrem Zustandekommen unerläßliche Bedingung des einstündigen Erhitzens überflüssig sein. Dagegen verhält sich das Tumorserum zunächst meistens genau so wie Normalserum, indem es sich ebensogut imstande erweist die oberflächenspannungherabsetzende Wirkung der Antigene in einer ersten Phase auszugleichen: der Unterschied und mithin die Reaktion treten erst dann zutage, wenn die Serumantigenmischungen eine Stunde auf 50° erhitzt werden; vorheriges Erhitzen des Serums allein erweist sich wirkungslos (allerdings begegnet man ab und zu frischen, öfters alten Tumorseris, mit welchen die Reaktion auch sofort nach dem Antigenzusatze nachweisbar ist). Sollten also die besprochenen Hypothesen auch die Wahrheit treffen, so würde nach Izar die Reaktion erst in der Weise zustandekommen, daß, im Blutserum den erhöhten Gehalt an bestimmten Lipoiden vorausgesetzt, bei weiterem Zusatze dieser oder jener aus einer eng begrenzten Zahl von Fettsäuren, einstündiges Erhitzen die bindenden Gruppen des Serums für letztere unwirksam macht.

Eine Beziehung oder auch nur Annäherung an Immunitätsvorgänge würde keineswegs bestehen. Die „Antigene“ würden sich einfach als ein Reagens auf eine veränderte physikalisch-chemische Zusammensetzung des Blutes entpuppen und die Bezeichnung „Antigen“ wäre am besten gänzlich fallen zu lassen und durch den Ausdruck Reagens zu ersetzen sein. Die „Meiostagmine“ würden nicht vom Organismus fabrizierte Reaktionskörper darstellen, ja überhaupt nicht selbständige Substanzen, sondern nur der Ausdruck der veränderten Blutzusammensetzung sein, und folglich nicht von Meiostagminen, sondern nur von Meiostagminreaktion und Meiostagminreaktionsfähigkeit in Zukunft die Rede sein können.

Einige Bedingungen, unter denen die positiven Blutsera diese Fähigkeit einbüßen, haben Micheli und Izar studiert: so geht sie durch Erhitzen auf 75°, durch Fällung mit Kaolin, kolloidem Eisenhydroxid, Mastix verloren, durch Fällung der Globuline nach Hammarsten nicht konstant; 48stündige Dialyse schwächt sie ab.

Eine weitere Frage ist die nach der Ursache der veränderten Blutzusammensetzung: ob primär oder durch Anhäufung im Blutserum von (Lipoid-)Stoffwechselprodukten der wuchernden Geschwulst hervorgerufen. Der Umstand,

daß sich zur Meiostagminreaktion als Antigene gerade die Lipoidextrakte aus bösartigen Geschwülsten vorzüglich eignen, ist an sich geeignet letzterer Annahme große Wahrscheinlichkeit zu verleihen, welche noch weiter durch die erwähnten Watermanschen Befunde kräftig begründet wird.

Aber auch für den Fall, daß die angeschnittene Richtung zur näheren Analyse der Reaktion sich weiter als fruchtbar erweisen sollte (wie sie auch dem Studium des Lipoidstoffwechsels nutzbar gemacht werden dürfte), so würden wir uns erst im Anfange der Erkenntnis befinden und die Sachlage in Wirklichkeit viel komplizierter liegen, wie in Anbetracht der oben auseinandergesetzten Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Antigene gegenüber menschlichen und tierischen, frischen und Leichenseris, nicht anders anzunehmen ist.

Sehr willkommen erscheint es, daß Micheli unabhängig, auf anderem Wege zu sehr ähnlichen Schlußfolgerungen geführt wurde. Micheli fand, daß zwischen Meiostagminreaktionsfähigkeit und Fett- und Lipoidgehalt der Blutsera kein Zusammenhang besteht; daß ebensowenig ein Parallelismus zwischen derselben und dem Gehalte des Blutserums an lypolytischen Fermenten nachweisbar ist. Meiostagminnegative Nichttumorsera, auf Filtrierpapier getrocknet, 12—18 Stunden mit Äther, Benzol oder Chloroform extrahiert und dann wieder in Kochsalzlösung aufgelöst erweisen sich meiostagminreaktionsfähig; diese Erscheinung deutet Micheli in dem Sinne daß die negativen Sera eine Substanz (ätherlöslich: Cholesterin? — Eiweißkörper?) enthalten, welche die Fettsäuren des Antigens zu binden imstande ist. Bei meiostagminpositiven Seris bewirkt hingegen die Ätherextraktion weder Zu- noch Abnahme der Reaktionsfähigkeit; die bindende Substanz fehlt also oder ist sie in geringerer Menge vorhanden, oder sind ihre Affinitäten gesättigt.

Die entwickelte Auffassung erlaubt es auch die verschiedenen beschriebenen Reaktionsformen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu betrachten und abzuleiten. Denn wenn Tumorsera die Fähigkeit besitzen, die oberflächenspannungerniedrigende Wirkung bestimmter Fettsäuren oder der erhitzten Extraktantigene in geringerem Maße zu neutralisieren als Nichttumorsera, und wenn dieser Unterschied auf ihrem erhöhten Gehalte an bestimmten, den zugesetzten sogenannten Antigenen ähnlichen Lipoiden beruht, so ergibt sich als notwendige Folgerung, daß die Tumorsera auch in bezug auf ihre Hemmungsfähigkeit gegenüber der Hämolyse durch dieselben Antigene im Vergleiche zu Nichttumorseris zurücktreten werden, welche Erscheinung ja in der dritten Reaktionsform zum Ausdruck kommt. Desgleichen geht aus dem Umstande, daß der Zusatz derselben „Antigene“ Normalseris Komplementbindungsvermögen verleiht, als eine a priori voraussehbare Konsequenz hervor, daß letzteres deutlicher hervortreten muß, wenn es sich um Tumorsera handelt, deren erhöhter Gehalt an den Antigenen ähnlichen Substanzen durch die entwickelte Auffassung gerade postuliert wird.

Eine weitere notwendige Folgerung dieser Betrachtungsweise wäre die, daß den bei der Meiostagminreaktion als Antigene fungierenden Substanzen der Charakter echter Antigene fehlen müßte und die immunisatorische Auslösung von „Meiostagminen“ überhaupt nicht gelingen sollte, bzw. nur eine scheinbare, durch die Anwesenheit im Blute von den eingeführten ähnlichen Körpern vorgetäuschte sein dürfte.

Unterziehen wir von diesem Standpunkte das vorliegende Material der Analyse, so erscheint es zunächst äußerst merkwürdig, daß die experimentelle Erzeugung von „Meiostagminen“ durch die übliche Vorbereitung der Versuchstiere mit verschiedenen Impfstoffen (aus Typhusbacillen, Micrococcus melitensis) — in schroffem Gegensatze zu den bei der entsprechenden natürlichen Erkrankung beim Menschen erhobenen Befunden — ergebnislos ausfiel (M. Ascoli und Izar: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 18; Izar: Zeitschr. f. Immunitätsforsch u. exp. Therap. Bd. XI), obwohl hohe baktericide Titer und Agglutinationswerte erreicht wurden. Fagiuoli (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. Bd. XI), der dann dieser Frage bei Cholera nachging, kommt zu dem Resultate, daß das Blutserum von Kaninchen die mit abgetöteten Choleravibrionen oder mit wässerigen oder alkoholischen Extrakten aus denselben vorbehandelt wurden, sich bei der Meiostagminreaktion unwirksam erweist; dieselbe hingegen mit dem Blutserum von mit starken Mengen lebender Choleravibrionen behandelten Kaninchen positiv ausfällt. Fagiuoli erreichte dieses Resultat durch Benutzung sehr schwach virulenter Cholerastämme und brachte Kaninchen von etwa 1 kg nicht weniger als 4—5 Agar- oder Bouillonkulturen intraperitoneal bei (denen die Tiere in 9 bis 10 Tagen erlagen). Dieses Verhalten ist mit den üblichen Erfahrungen über die Produktion von Antikörpern bei Cholera nur schwer vereinbar, während es bei der Deutung der Meiostagminreaktion als Additionsreaktion dem Verständnisse nähergerückt wird.

Eine Möglichkeit der Trennung der angedeuteten pseudoantigenen Wirkung von der echt antigenen wäre durch den Nachweis des Fehlens der Inkubationszeit, durch welche die Bildung von Antikörpern kennzeichnet ist, geboten. In dieser Hinsicht ist zu bemerken, daß es Izar (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. Bd. VI und VII), entgegen den soeben erwähnten Versuchen mit Bakterien, unschwer gelang bei Ratten und Meerschweinchen, denen er subcutan oder intraperitoneal Rattensarkomlipoidextrakt einführte, positive Meiostagminreaktion zu erzielen. Bei näherem Eingehen auf die diesbezüglichen Protokolle begegnen wir der auffälligen Tatsache, daß die Reaktion äußerst frühzeitig, schon am 3. Tage nach der Injektion als positiv verzeichnet ist, welches eigentümliche Verhalten dem Autor selbst nicht entgangen ist, und ihn veranlaßte, dasselbe in den Schlußfolgerungen ausdrücklich hervorzuheben. Im Lichte obiger Ausführungen würde diese frühzeitige Reaktion nicht allein natürlich erscheinen, sondern es würde sogar anzunehmen sein, daß jegliche Inkubationszeit überhaupt fehlt, eine Fragestellung, deren experimentelle Lösung keine besonderen Schwierigkeiten bieten dürfte und erwünscht erscheint.

Spezielle Technik.

Vorbemerkungen.

Zur Zeit als haltbare Antigene noch nicht zur Verfügung standen, ist von Izar betont worden, daß trotz gegenteiliger Angaben, die Meiostagminreaktion — im Gegensatz zu anderen Reaktionen, die schwer ausführbar nur scheinen, aber es in Wirklichkeit nicht sind — leicht aussehe, während sie technisch schwierig sei und sich jedenfalls nicht zur Ausführung ex tempore in jedem

Laboratorium eigne, sondern nur in serologischen Stationen, in denen sie beherrscht wird, zuverlässige Resultate zeitigen könne. Und Izar bemerkte, daß der Grund weshalb die Reaktion auch für geschulte Serologen mitunter eine unüberwindliche Klippe bildete, nicht (wie auch wir anfangs vermuteten) in Lücken der von uns angegebenen Beschreibung der Technik liegen konnte, weil die Erfahrung bewiesen hatte, daß geübte Untersucher, welche sich allein erfolglos mit der Reaktion beschäftigt und dieselbe dann in unserem Institute angeeignet hatten, trotz der diesem Punkte besonders geschenkten Aufmerksamkeit, auch nachträglich nicht in der Lage waren die Ursache ihrer früheren Mißerfolge zu präzisieren.

Man wäre nun versucht anzunehmen, daß nach Erreichung genügend haltbarer Antigene, die Reaktion jetzt ohne weiteres dem Anfänger beim ersten Schlage gelingen müsse. Wie argen Enttäuschungen eine solche Annahme aussetzen würde, geht mit genügender Deutlichkeit aus der Erfahrung hervor, daß bei Erprobung des Linol-Ricinolsäureantigens mehrere, in der Technik schon geschulte und bewanderte Kollegen zunächst nur Mißerfolge zu verzeichnen hatten, und erst als sie auf unsere Bitte die Versuche unbeirrt fortsetzten, nach kürzeren oder längeren Bemühungen vollen, dann aber auch dauernden Erfolg hatten. Nicht einmal bei dieser Gelegenheit gelang es, obwohl besonders darauf geachtet wurde (in der Hoffnung anderen Lehrgeld zu sparen), zu ergründen, worauf der anfängliche Mißerfolg beruhte. Wir neigen zu der Annahme, daß die Ursache im allgemeinen in der in den serologischen Laboratorien fremdartigen, von den üblichen Methoden wesentlich abweichenden Technik, die in der jetzigen Form der Reaktion weitere Modifikationen erfahren hat, zu suchen sei.

Es soll durch diese Bemerkungen nicht die Wichtigkeit des Fortschrittes, den die Auffindung der Fettsäuren als Reagens für die praktische Einbürgerung der Reaktion bedeutet, geschmälert werden, ist ja von allen Autoren das Bedürfnis nach genügend haltbaren Antigenen als ein dringendes bezeichnet worden. Wohl soll aber der Gefahr vorgebeugt werden, daß dieser Fortschritt infolge irrtümlicher Beurteilung seines Wesens in einen Rückschritt sich verwandle. Denn einem schwer wieder gutzumachenden Rückschritte würde es gleichkommen, wenn die Meinung Wurzel fassen sollte, daß zur Ausführung der Reaktion keine besondere Vorbereitung mehr nötig und dieselbe nunmehr den ihr Fernstehenden ohne weiteres gelingen sollte; die unvermeidlichen und unfehlbaren anfänglichen Mißerfolge würden beim Herantreten an die Arbeit in dieser vorgefaßten, fälschlichen Meinung, statt dem Experimentator, der Methode zur Last gelegt und dieselbe mit Unrecht mißkreditieren.

Demgegenüber sei nachdrücklichst hervorgehoben, daß die Schwierigkeiten des sich in die Methode Einarbeitens, durch die Auffindung der Fettsäureantigene nicht um ein Haar geringer geworden sind und unverändert nach wie vor bestehen. Der nicht zu unterschätzende Gewinn besteht einzig und allein darin, daß mit der Schwierigkeit der Aneignung der Reaktion die Leichtigkeit ihrer weiteren Handhabung in seltsamem Kontrast steht und wenn einmal die Technik kunstgemäß beherrscht wird, die tägliche Übung der Reaktion im Rahmen ihrer Leistungsfähigkeit vollständige Sicherheit und Zuverlässigkeit der Resultate verbürgt, da der lästige stete Kampf mit der Labilität der Extraktantigene entfällt.

Kein anderer ist besser als wir in der Lage gewesen, sich darüber ein Urteil zu bilden, welche überraschend großen, übrigens individuell unglaublich verschiedenen[1]) Schwierigkeiten der Anfänger in der Reaktion begegnet, indem auf nebensächliche, bedeutungslose Détails mit unnützem Zeitaufwande die größte Sorgalt verwendet wird, während wichtige, essentielle Umstände übersehen werden; und doch stellt selbstverständlich beim Aufnehmen solcher Versuche die technische Beherrschung der Methode die erste unerläßliche Forderung, welcher genügt werden muß. Dabei ist die natürlich bestehende Neigung zu Beginn der Untersuchungen ohne weiteres zu den eigentlichen Versuchen zu schreiten und serologisch nicht voruntersuchte Sera zu prüfen als ganz verkehrt zu bezeichnen und nur dazu geeignet, einem die Freude an der Reaktion zu verleiden, ehe er sie noch kennt, denn durch die gesicherte Existenz meiostagminnegativer Tunorsera ist bei solchem Vorgehen Verwirrungen Tür und Tor geöffnet, indem es im Einzelfalle immer zweifelhaft bleibt, ob technische Mängel vorliegen oder ob die Tücke des Zufalls gerade nichtreagierende Sera in die Hände gespielt hat.

Hingegen muß zur Aneignung der Reaktion zunächst mit Seris von erprobter Reaktionsfähigkeit und als Kontrollen mit frischen Nichttumorseris (keine Pneumonie, vorgeschrittene Lebercirrhose, Gravide, Narkosesera!) so lange experimentiert werden, bis man mit diesen konstant und leicht die erwünschten Resultate erzielt.

Im allerersten Anfange kann man dazu als positiv reagierende Standardflüssigkeit mit 0,4°/₀ Phenol versetzte Tumorex- oder Transsudate benutzen, welche, im Eisschrank aufbewahrt nicht nur längere Zeit brauchbar sind, sondern verstärkte Reaktionsfähigkeit (bis zu 10 und mehr Tropfen) aufweisen. Dabei ist aber unbedingt zu verlangen, daß der Ausschlag bei jedem Versuche für die betreffende Kontrollflüssigkeit auch gleich und maximal ist. Schon ist es, einen kleinen Versuchsfehler vorausgesetzt, möglich, daß ein solches stark reagierendes Kontrollex- oder Transsudat zwar nicht den üblichen maximalen Ausschlag bietet, aber immerhin noch positiv reagiert, während ein anderes gleichzeitig untersuchtes, aber nur einer schwächeren Tropfenzunahme fähiges Serum negativ ausfällt, obwohl dasselbe re vera reaktionsfähig ist. Deshalb geht man zur weiteren Übung baldmöglichst, auch bezüglich der Kontrollen, zum Gebrauche von frischen notorisch (erprobt) positiven Seris über, die auch künftighin allein zulässig sind, während die Kontrolle mit besagten, abnorm stark reagierenden Flüssigkeiten Verwirrung zu stiften geeignet ist.

Wenn diese Vorversuche erfolglos sind, hat es nicht den geringsten Zweck zur Prüfung anderer Sera überzugehen, sondern es bleibt nur übrig, die Reaktion an Ort und Stelle, wo sie einwandfrei geübt wird, de visu sich anzueignen. Faßt man diesen Entschluß, so ist es aber auch nötig, denselben konsequent durchzuführen und sich ja nicht damit zu begnügen, der Ausführung der Reaktion ein paarmal beigewohnt zu haben: erreicht wird dadurch allein, daß zur Unfähigkeit ihrer Ausführung sich noch die fatale Einbildung ihrer Beherrschung

---

[1]) Man begegnet — ausnahmsweise — sehr nervösen Leuten, die sich zu solchen Versuchen ganz und gar nicht eignen, indem ihnen zur stalagmometrischen Bestimmung erforderliche Geduld und Phlegma abgehen; ihre Zählungen sind folglich unverläßlich und führen nur zu Ärger, nicht aber zu brauchbaren Resultaten.

gesellt. Daß unter diesen Bedingungen künftighin ein erfolgreiches Arbeiten ausgeschlossen ist, liegt auf der Hand. Hingegen muß gefordert werden, daß die Reaktion nicht nur mitverfolgt, sondern, immer noch an Ort und Stelle, so lange und unter Aufsicht auch selbstverständlich mit frischen Seris geübt wird, bis alle Klippen überwunden sind und dieselbe konstant gelingt. Nur in diesem Falle ist auf weitere sichere Erfolge zu rechnen, wie eindringlich betont sein mag.

Nach Hinterlegung der ersten Etappe wird zur Erprobung klinisch und, wenn irgend möglich, mikroskopisch einwandfrei diagnostizierter Tumorfälle unter gleichzeitiger Kontrolle von Normalseris geschritten. Erst wenn mit diesem zufriedenstellende Resultate erzielt worden, werden unter peinlicher Einhaltung der bisher befolgten Maßregeln bezüglich Blutentnahme usw., die eigentlichen diagnostischen Untersuchungen (mit Grund- und Parallelversuch!) in Angriff genommen; und auch dann zunächst nur mit Einschränkung, indem die Reaktion, sofern ihr Ausfall mit den klinischen Befunden in Widerspruch steht, mit derselben Blutprobe und dann mit einer weiteren, von demselben Falle stammenden, wiederholt wird.

Besonders verdient noch die Notwendigkeit der peinlichen Sauberkeit der zur Verwendung kommenden Glasgeräte nachdrücklichst betont zu werden, ein Umstand, der eine der gewöhnlichsten Ursachen von Mißerfolgen darstellt. Sind wir ja gewohnt ganz besonders und mitunter (da die Aufgabe den Laboratoriumsdienern ohne besondere Überwachung meistens anheimfällt und schablonenmäßig erfüllt wird) ausschließlich auf Sterilität Gewicht zu legen, während in unserem Falle diese Forderung gegenüber jener der chemischen Reinlichkeit in den Hintergrund tritt. Die zu benutzenden Glasgeräte müssen nach der üblichen Auskochung und Reinigung zunächst mit destilliertem Wasser, dann, speziell zur Entfernung auch von Spuren fettiger Substanzen, mit Alkohol, ferner mit Äther gewaschen werden; endlich sorgfältig getrocknet werden. Wattestopfen sind zu vermeiden.

Schon daraus geht ohne weiteres hervor, daß man sich auf Resultate, die mit z. B. von auswärts eingelieferten Seris, bei denen die Blutentnahme nicht persönlich erfolgt ist, nicht ohne weiteres verlassen darf. Zum mindesten ist es in solchen Fällen ratsam, die Reagensgläser zum Auffangen des Blutes selbst zu liefern und die notwendigen Anweisungen zur Entnahme des Blutes und weiteren Behandlung der Proben (s. unten) zu geben.

Das Stalagmometer.

In der letzten Zeit sind gegen die unmittelbare Anwendung des Traubeschen Stalagmometers auf biologische Flüssigkeiten mehrere Bedenken laut geworden, in praktischer und theoretischer Hinsicht.

Zu den praktischen gehören u. a. diejenige Traubes selbst und diejenige Kopaczewskis. Beide gipfeln in der Angabe und Konstruktion neuer Stalagmometer. Traube reguliert jetzt genauer die Ausflußzeit des Instrumentes, was einen bedeutenden Fortschritt darstellt; Kopaczewski trägt Druck, Temperatur, Verdampfung genauer Rechnung und vermag jetzt die Ausflußzeit bei verschiedenem Druck aufs genaueste zu regulieren und bei konstanter Temperatur zu arbeiten, indem der Verdampfungsfehler durch Auftropfen in geschlossenem Raum beseitigt wird. Dabei ist es möglich, durch capillares Ausziehen der Tropffläche die Tropfenzahl zu vergrößern und dadurch mit kleineren Serenquanten auszukommen und noch feinere Unterteile von Tropfen zu schätzen.

Die Genauigkeit des Traubeschen Instrumentes ist übrigens eine ziemlich große, indem, auch mit kolloidalen Flüssigkeiten eine konstante Ablesung bis auf $^1/_2$% genau gewährleistet ist, natürlich unter der Voraussetzung konstanter Temperatur.

Schwerwiegender sind die Bedenken theoretischer Art, wie sie von Lecomte de Nouy, Brinkman, Tominaga u. a. vorgebracht worden sind.

Namentlich Lecomte de Nouy hat den Gebrauch des Stalagmometers zur Bestimmung der Oberflächenspannung biologischer Flüssigkeiten verurteilt, indem er dartut, daß bei biologischen Flüssigkeiten sich nur nach bestimmtem Zeitintervall bei einer bestehenden Oberfläche eine konstante Spannung einstellt, weil während dieser Zeit die capillaraktiven Stoffe in die Oberfläche treten und deshalb erst nach der Formel:

$$\gamma = \gamma_0 c - k t^{1/2} \quad \begin{cases} = \text{Oberflächen-Spannung bei Temperatur t} \\ = \text{Oberflächen-Spannung bei Temperatur 0} \end{cases}$$

nach einem gewissen Zeitminimum eine Bestimmung möglich ist. Dasselbe erwähnt Tominaga. Er konkludiert, daß also bei biologischen Flüssigkeiten eine Oberflächenbestimmung mittels des Stalagmometers nicht möglich sei, indem bei diesem halb statisch-dynamischen Instrument für die Gleichheit der Tropfen (Glasadsorption und Ansammlung in den Tropfen) nicht die entfernteste Garantie besteht.

Er empfiehlt also für eine korrekte Ausführung der Oberflächenspannungsbestimmung die Anwendung des Tensionsverfahrens, d. h. die Bestimmung der Kraft, welche zur Ablösung eines „Adhäsionsringes" von der Oberfläche einer Flüssigkeit notwendig ist. Dabei soll die Bestimmung einwandfrei sein.

Brinkman empfahl ebenfalls die Torsionswage zur Bestimmung der Spannung, indem die Kraft zur Ablösung eines Platinaringes direkt mittels dieser Wage gemessen wird.

Auf Grund neugewonnener Erfahrungen (Waterman) ist hierauf folgendes zu antworten:

Die Physik hat die biologische Wissenschaft mit vielen Ideen und Instrumenten bereichert, ist ihr vielfach Wegweiser gewesen. Dies will aber nicht besagen, daß Biologie und Physik gleiche Zwecke verfolgen. Es kann niemals der Zweck der Biologie sein, die Bestimmung der Oberflächenspannung um ihrer selbst willen zu üben. Wenn, wie Lecomte de Nouy schreibt, das Bestehen der Meiostagmin-Reaktion eine Tatsache ist, die konstant zu reproduzieren ist, so wäre es ganz gleichgültig, mittels welcher Methode sie gewonnen ist. Wenn die Physik dazu bessere, bequemere oder einwandfreiere Methoden liefert, so wird die Biologie diese mit Freude akzeptieren.

Sehen wir jetzt, ob die Tensionsverfahren bessere Resultate zeigen:

a) Theoretische Fehler des Stalagmometers.

Nach den Ausführungen Lecomte de Nouy sollte wegen sich ändernder Oberflächenspannung als Funktion der Zeit, die Tropfenzahl kolloidaler Flüssigkeiten mit Stalagmometer gemessen, immer ungleich sein. Eine zehntausendfache Erfahrung lehrt demgegenüber, daß bei nahezu gleicher Ausflußzeit, die Tropfenzahl auf zehntel Tropfen genau gefunden wird. Das ist nicht Wunder zu nehmen, ist doch von Traube selbst auch bei hochmolekularen Substanzen seine bekannte Regel mit seinem Verfahren ausgearbeitet worden.

Zugegeben muß werden, daß bei Seren die verschiedene Viscosität einen Einfluß auf Ausflußzeit und dabei auf Tropfenzahl haben könnte. Bei der üblichen Serumverdünnung $^1/_{10}$ aber kommen individuelle Schwankungen in Viscosität doch nur wenig in Frage. Dazu kommt, daß die Sera immer mit Kontrolle ohne Antigen verglichen werden.

Dagegen wird aber bei tensiometrischer Bestimmung in der Tat im Lauf des Versuches die Oberflächenspannung immer geringer, erreicht pl. m. nach $^1/_2$ Stunde ein gewisses Minimum; die Folge ist absolute Notwendigkeit mehrerer Bestimmungen, die den Vorteil einer schnellen Aufführung illusorisch machen.

Aus der Arbeit von Tominaga geht auch mit aller Deutlichkeit hervor, wie der Bestimmung auf dieser Weise Schwierigkeiten im Wege stehen.

Vergleichen wir jetzt beide Methoden und wohl beide mit reinem Wasser.

A. Temperatur. Nach den Angaben Brinkmans und den meinigen (Waterman) variiert mit der Torsionswage die Spannung 3 Striche: 3 ce/Dyne für 10° C Temperatur-Intervall. Das entspricht einer Genauigkeit von ungefähr $1^1/_2$%.

Das Stalagmometer ergibt bekanntlich für jeden 5°-Temperatur-Unterschied 1 Tropfen mehr. Auf ungefähr 50 Tropfen macht das etwa 2%, während Unterteile von Tropfen leicht

zu schätzen sind. Der Einfluß der Temperatur ist also beim Stalagmometer größer wie beim Torsionsverfahren; diese Fehlerquelle wird aber durch die Kontrollen unterdrückt, indem es ja nur auf den Vergleich gleichtemperierter Flüssigkeiten ankommt.

B. Einfluß capillaraktiver Stoffe. Hierbei ist das Torsionsverfahren dem Stalagmometer überlegen, indem schon winzige Mengen von ihr doch angezeigt werden, während das Stalagmometer noch den Wasserwert ergibt.

Man kann diesen Versuch leicht machen, wenn man Wasser mit einem etwas fettigen Glasstab berührt. Das Tensiometer ergibt eine kolossale Erniedrigung, das Stalagmometer fast den Wasserwert. Offenbar messen beide Methoden etwas anderes. Dieser Versuch gilt übrigens nur für Wasser, denn bei Seren liegen die Verhältnisse ganz anders, worüber später.

Vergleichen wir jetzt die Ergebnisse bei unserer Meiostagminreaktion; von vornherein sollte man erwarten, daß die Meiostagminreaktion bei der tensimetrischen Methode noch viel deutlicher in Erscheinung treten sollte. Aus dem Vorhergehenden ist nämlich zu entlehnen, daß Spuren capillaraktiver Substanzen tensimetrisch schon angedeutet werden.

Es ist jetzt eine große Überraschung, daß die Meiostagminreaktion mit der tensimetrischen Methode nicht gelingt, wozu folgende Zahlen einige Belege abgeben.

Tabelle II.

Beispiel (Unabhängigkeit der tensimetrischen Zahlen von der Meiostagminreaktion).

			in Dynes e. M.	Zeit
Normalserum	mit Antigen	176	62,7	12,12′
		172,9	61,0	12,17′
		172,8	61,0	12,22′
		173	61,1	2
	Kontrolle ohne Antigen	183	66,4	1,35′
		179,2	64,4	1,40′
		179	64,4	1,45′
		176	62,7	2,5′
Carcinom-Serum, Meiostagminreaktion schwach positiv Differenz mit Normal-Serum: 0,5 Tropfen	mit Antigen	181,5	65,3	11,38′
		179,7	64,7	
		178,1	63,7	
		177	63,2	
		175	62,1	
		175	62,1	
		174,8	62,0	12,30′
		176,7	63,1	
		174,5	61,9	
	Kontrolle ohne Antigen	184	67,0	12,35′
		179,1	64,5	
		178,1	63,7	
		177,3	63,4	
		175	62,1	
		174,4	61.8	
		176	62,7	1,15′

Bemerkung: Man sieht, daß sogar der Unterschied zwischen Kontrolle und Probe mit Zufügung von Antigen (Fettsäure) nur sehr gering ist.

Es ist überraschend, daß Serumverdünnungen, die stalagmometrisch intensiv differieren, dies tensimetrisch, d. h. nach völligem Ausgleich, gar nicht tun.

Diese beträchtliche Diskrepanz könnte vielleicht zur theoretischen Klärung der Meiostagminreaktion beitragen.

Wir waren zu der allgemeinen Annahme gelangt, daß die Fettkörper im Carcinom-Serum weniger fest gebunden seien wie im Normalen, eine Annahme die auch durch die weiteren Modifikationen (präcipitierende Form) gestützt wird. Die verschiedenen Resultate mit dynamischer oder statischer Untersuchungsmethode scheinen nun darauf hinzudeuten, daß dieser Unterschied doch nicht so absolut zu deuten ist, wie es den Anschein haben möchte. Die Ungebundenheit könnte sich nur darin äußern, daß der Ausgleich nach der Oberfläche sich beim Ca-Serum schneller vollziehe, wie bei normalem Serum, und daß bei der statischen Messung dieser Unterschied gar nicht hervortreten kann.

Das würde heißen, daß eben bei der **absoluten** dynamischen Messung noch bessere Unterschiede gefunden werden könnten. Denn die stalagmometrische Methode ist doch nur eine halbdynamische.

Wie schon oben erwähnt, hat sich die Biologie zu richten nach jener Methode, die am besten charakterisierende Unterschiede aufweist, und aus der Praxis (Erfahrung) geht hervor, daß die Lösung nicht von der Verfeinerung der (theoretisch einwandfreien) Statik, doch der Dynamik kommen dürfte.

Über noch andere mehr theoretische Bedenken gegen das Abreißverfahren wird später berichtet werden.

Beschreibung.

In der Einleitung wurde schon erwähnt, daß die Ergebnisse bei der M.-R. mittels des Traubeschen Stalagmometers gewonnen sind, unter der stillschweigenden Annahme, daß dieses Instrument unter den in diesen Versuchen gezogenen Bedingungen, die Änderungen der Oberflächenspannung angibt.

In der Zeit, wo diese Versuche anfingen, war dieses Instrument, außer den nur physischen Zwecken dienstlichen, das einzig praktisch handhabliche, und mit ihm sind die im vorigen erwähnten Ergebnisse ans Tageslicht gefördert worden.

Zur Ausführung der Bestimmungen ist ein ruhiges Zimmer zu wählen, wo Lärm und Erschütterungen vermieden sind; ersterer stört die Zählungen, letztere können ein zu schnelles Lösen der Tropfen hervorrufen.

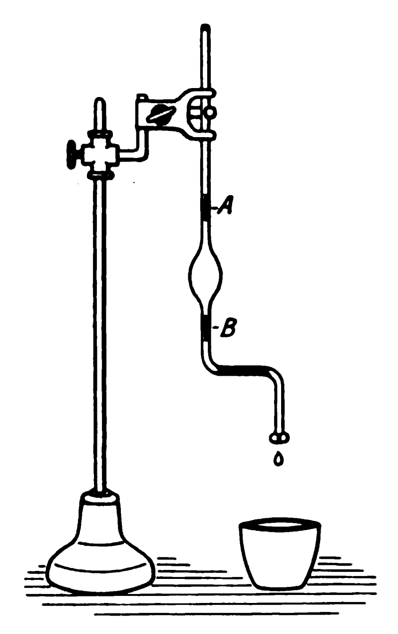
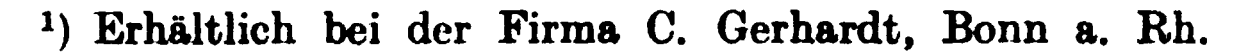


Abb. 1. Stalagmometer nach Traube.

Das Stalagmometer[1]) (Abb. 1) besteht aus einem in der Mitte kugelförmig aufgeblasenen Glasrohr, dessen untere Hälfte zweimal rechtwinklig umgebogen ist; das Lumen der horizontalen Strecke ist capillar; das Rohr endet in eine kreisrunde Abtropffläche. Zwei durchgehende Marken (A, B) oberhalb und unterhalb der Aufblasung grenzen ein bestimmtes Volumen ab und liegen in der Mitte einer Skala zehn weiterer, nicht durchgehender Striche. Ausdrücklich zu verlangen sind bei der Bestellung Stalagmometer mit größtem Volumen (50—60 Tropfen) und alten Modells, mit Skala zu $^1/_{10}$ Teilung und Ausflußzeit zwischen drei und vier Minuten, statt des neueren Modells mit längerer Ausflußzeit und Skala zu $^1/_{20}$ Teilung, welches bei der 0,1—0,2 Tropfen betragenden Fehlergrenze der Bestimmungen, ohne jeglichen Vorteil die größten Geduldsansprüche stellt und unnötigen Zeitverlust verursacht.



[1]) Erhältlich bei der Firma C. Gerhardt, Bonn a. Rh.

Handhabung.

Die zu untersuchende Flüssigkeit muß vorher durch einfaches, wenigstens 2stündiges Stehenlassen (ohne künstliche Beschleunigung) auf Zimmertemperatur abgekühlt sein, da sonst natürlich Differenzen der Oberflächenspannung entstehen, indem Temperaturunterschiede von 3° 1% Tropfenzunahme entspricht.

Der Apparat wird auf einem Stative in genau vertikaler Stellung in der Höhe befestigt, daß die Abtropffläche etwa 20 cm über dem Arbeitstische zu liegen kommt. Die zu prüfende Flüssigkeit wird in einen Porzellantiegel (etwa 3 cm Durchmesser, 3 cm Höhe) mit flachem Boden gegossen: auf das obere Ende des Stalagmometers wird ein 20 cm langes, leichtes Gummirohr aufgestülpt, dessen entgegengesetztes Ende mit einem (leichten) Mundstück versehen ist. Das Porzellantiegelchen wird mit der linken Hand erfaßt und erhoben, bis die Abtropffläche möglichst tief darin eintaucht (jedoch unter strenger Vermeidung einer Berührung des Gefäßbodens), die Flüssigkeit durch Aspiration in den Apparat aufgesaugt, bis die Flüssigkeitssäule die Marke A um mehrere Zentimeter übersteigt. Jetzt wird die Aufsaugung ausgesetzt, das Gummirohr luftdicht zwischen Daumen und Zeigefinger der rechten Hand gepreßt, das Mundstück abgenommen, das Schälchen wieder auf den Arbeitstisch senkrecht unter die Abtropffläche niedergesetzt. Es wird nachgesehen, ob nicht Luftbläschen sowohl (besonders) im Tropfen, als im rechtwinklig gebogenen Teile des Apparates (weil sie schließlich meistens in den Tropfen gelangen), endlich auch im oberen Flüssigkeitsmeniskus (weil sie die genaue Ablesung stören) enthalten sind, welche mit einem feinen Holzspane von oben her leicht zu entfernen sind, und rasch kontrolliert, ob die Abtropffläche auch vollkommen benetzt wird (widrigenfalls die Bestimmung wertlos ist).

Nun lüftet man vorsichtig und allmählich ein klein wenig das Gummirohr bis die Flüssigkeit ganz langsam abzutropfen beginnt; wenn der Meniskus die Marke A eben genau erreicht, preßt man das Gummirohr rasch wieder zusammen, versichert sich, daß der unterste Teil des Meniscus den Ring A tangential berührt und der Abfluß wirklich sistiert, und löst vorsichtig mit dem Rande des Schälchens (ja nicht mit Fließpapier, Tuch oder dergleichen) den eben hängenden Tropfen oder Tropfenbruchteil ab, ohne jedoch auf keinen Fall die Abtropffläche zu berühren. Das Porzellantiegelchen wird nun wieder genau senkrecht unter die Abtropffläche niedergelegt und es werden genau die sich ablösenden Tropfen gezählt, bis zu jenem (inbegriffen) der beim Passieren der Flüssigkeitssäule durch die untere Skala fällt; es ist dabei genau aufzupassen, welchen Strich ober- oder unterhalb der Marke B die Tangente des Flüssigkeitsmeniscus, im Momente wo dieser Tropfen sich ablöst, eben berührt.

Diese Teilstriche dienen zur Berechnung der Tropfenbruchteile, und zwar müssen sie zu der gezählten Tropfenzahl addiert werden, wenn sich der letzte Tropfen einen oder mehrere Linien oberhalb der Marke B ablöst, im Gegenteil von derselben abgezogen werden, wenn sie unterhalb derselben Marke B erfolgt.

In Betreff des Volumens der Tropfenbruchteile wäre eigentlich für jede Flüssigkeit für sich zu bestimmen, wieviel Teilstreiche auf einen Tropfen kommen und welcher Bruchteil folglich zwischen zwei Teilstrichen enthalten ist. Da aber die für unsere Versuche in Betracht kommenden Flüssigkeiten absolut nur

geringe Unterschiede der Oberflächenspannung aufweisen, genügt es praktisch, vollständig diese Bestimmung ein- für allemal mit einem beliebigen mit 0,85% Kochsalzlösung 20 mal verdünnten Blutserum auszuführen. Meistens entspricht (für das alte Stalagmometermodell) ein Tropfen neun Teilstrichen. Befindet sich also z. B. der Flüssigkeitsmeniscus im Augenblicke des sich ablösenden, sagen wir 57. Tropfens, zwei Striche oberhalb der Marke B, so hat die Bestimmung 57 Tropfen plus 2 Tropfenbruchteile (das heißt plus $^2/_9$ Tropfen) ergeben und man notiert 57,2; befindet er sich hingegen in demselben Augenblicke, z. B. zwei Bruchteile unterhalb desselben, so hat man 57 Tropfen minus $^2/_9$ erhalten: man notiert also 56,7.

Die Zuversicht, daß der Apparat auch kunstgemäß beherrscht wird, ist dann geboten, wenn wiederholt bei mehreren Bestimmungen ein und derselben Flüssigkeit die Fehlergrenzen der Methode (d. h. 1—2 Teilstriche) nicht überschritten werden, also bis auf 1—2 Tropfenbruchteile stimmende Werte erhalten werden. Auch dann ist aber Anfängern noch zu raten eine Zeitlang alle Zählungen doppelt vorzunehmen und falls sich hierbei Differenzen ergeben, die Zählungen zu wiederholen bis mehrmals das gleiche Ergebnis erreicht wird.

Es ist dringend davor zu warnen, die Abtropffläche mit den Fingern anzufassen oder sonst zu berühren; immer scharf darauf zu achten, daß auch die ganze untere Fläche von der abtropfenden Flüssigkeit benetzt wird und eventuell dieselbe mit Alkohol, Äther und nachher mit reinstem Alkohol zu reinigen.

Zur Erleichterung der Zählungen hat de Agostini einen Zählautomaten mit Rufsignal konstruiert, der von der Firma F. Köhler (Leipzig) in den Handel gebracht wird. Ein weiterer Tropfenzählautomat nach demselben vereinfachten Prinzip wird von der Firma C. Gerhardt (Bonn a. Rh.) hergestellt. Endlich ist ein äußerst zuverlässiger automatischer Tropfenzähler von Ferrari beschrieben worden.

Reinigung des Apparates.

Nach dem Gebrauche wird in das Instrument destilliertes Wasser, dann 10% Natronlauge, und dann wiederholt destilliertes Wasser aufgesaugt; der jeweilige Ausfluß erfolgt äußerst rasch durch Umkippen des Stalagmometers.

Vor der nächsten Benützung wird wiederholt destilliertes Wasser und dann die erste zu bestimmende Flüssigkeit vor der Zählung zweimal aufgesaugt; zwischen den folgenden Bestimmungen darf die Spülung mit Aqu. dest. ausbleiben, desgleichen die zweimalige Aufsaugung der einzelnen Flüssigkeiten.

Ab und zu kann die Abtropffläche in der Weise gereinigt werden, daß man sie einen Augenblick in einige Körnchen Kaliumbichromat enthaltende Schwefelsäure taucht, um sie sofort wieder mit Aqua dest. abzuspülen.

Die Blutsera.

Das zu untersuchende Blut wird durch Venaepunktion (mit einer reinen trockenen Glasspritze oder einfach mit einer kurzen, dicken Nadel) nüchtern in ein, wie angegeben, gereinigtes Reagensglas aufgefangen. Es wird dann ruhig bei Zimmertemperatur gerinnen lassen, das abgeschiedene Serum nach 2—12 Stunden abgegossen und zentrifugiert (desgleichen Ex- oder Transsudate). Es empfiehlt sich möglichst Sera gleichen Alters zu

untersuchen, keineswegs über 36 Stunden alte. Ältere oder zersetzte Sera, Narkosesera sollen keine Verwendung finden, da unter diesen Bedingungen negative Sera reaktionsfähig werden können; auch hämolytische Sera sind von der Untersuchung auszuschließen. Soll die Prüfung auswärts erfolgen, so darf nicht das Blut, sondern das zentrifugierte blutkörperchenfreie Serum transportiert werden. Von der Benutzung eingefrorener und dann aufgetauter Sera ist abzuraten, da das Einfrieren ihre Meiostagminreaktionsfähigkeit schädigt und dieselbe erst allmählich, wie bei einem reversiblen Vorgange, wiedererlangt wird (Izar).

Dieselben Vorschriften gelten für die Kontrollsera.

Die Originalmethode.

Darstellung des Antigens.

Alkohol-Äther-Extrakt. Die von Fett abpräparierten, mit der Schere fein zerschnittenen, nicht degenerierten Teile bösartiger Geschwülste oder zerkleinerten (Hunds-, Kalbs-) Pankreas werden zunächst mit absolutem Äthylalkohol erschöpft; die Extraktion erfolgt zwischen 37° und 50°; bei 48°—50° geht sie natürlich schneller vonstatten. Die erforderliche Menge Alkohol ist je nach Größe und Art des Tumors ganz verschieden; es wird einfach das zerkleinerte Gewebe mit 2—4 Volumina Alkohol versetzt, dieser, wenn die Extraktion bei 48° erfolgt, alle drei oder mehr Stunden abgegossen, und zwar so oft bis er klar und farblos abläuft. Diese erste Alkoholextraktion dauert ein bis mehrere Tage. Die vereinigten Alkoholabgüsse werden beiseite gestellt und der Brei im Brutschrank getrocknet, im Mörser pulverisiert und weiter sorgfältigst getrocknet, ein Umstand, der für das Gelingen des Präparates von Bedeutung ist.

Es folgt die Ätherextraktion bei einer Temperatur von etwa 30°; die in den Äther (wie auch vorher in den Alkohol) übergehende Substanzmenge ist ganz verschieden. Mitunter hat es den Anschein, als ob nichts in Lösung gegangen wäre, was aber auf Täuschung beruht, da man, wenn der Äther verjagt wird, doch einen Rückstand erhält. Meistens genügt es den Äther 2—3 mal zu erneuern; ab und zu muß dies freilich viel öfters geschehen. Die vereinigten Ätherextrakte werden beiseite gestellt.

Der Brei wird von neuem gut getrocknet und neuerdings mit absolutem Alkohol ausgezogen, und zwar so oft bis der Alkohol klar und farblos bleibt; in einigen Fällen löst sich bei dieser zweiten Alkoholextraktion nichts, aber wiederum nur scheinbar nichts: in gewissen Fällen ist mehrfaches bis fünffaches Erneuern desselben erforderlich.

Nun vereinigt man den ersten mit dem zweiten Alkoholextrakt, filtriert sie durch Schnellfilter, verjagt das Lösungsmittel in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade bei etwa 48° vollständig, dreht darauf die Flamme ab, läßt das Wasserbad auf etwa 30° abkühlen und gießt den filtrierten Ätherextrakt in dieselbe Schale nach. Nachdem auch der Äther vollständig verjagt ist, bleibt eine klebrige, hellere oder dunklere gelbrote Masse zurück, die in wasserfreiem Äther aufgelöst wird; hierzu ist zu bemerken, daß ein Teil des Extraktes in Äther unlöslich ist. Man filtriert durch dichtes Filter in ein

kleines Becherglas. Nun kommt ein etwas schwieriger Punkt, der Übung und Aufmerksamkeit erheischt, nämlich die Feststellung des Grades bis zu welchem die ätherische Lösung konzentriert werden muß. Man muß die Klippen des zuviel und zuwenig umgehen. Auf der einen Seite ist möglichst starke Konzentration wünschenswert, denn sonst verändert sich das Antigen rascher; geht man aber zu weit, so emulsioniert es sich in Wasser nicht und fällt beim Wasserzusatze, zum Zwecke der Bereitung der Emulsion, einfach sogar ganz aus. Ganz bestimmte Regeln lassen sich leider nicht geben.

Die ätherische Lösung wird (etwa auf dem Brutschrank) verdampfen lassen, bis sich ein pulverförmiger Niederschlag bildet; von diesem wird durch dichtes Filter abfiltriert und das Stammantigen in kleine, vollzufüllende Flaschen verteilt, die sorgfältig verschlossen werden. Meistens gibt das Ausfallen des erwähnten Niederschlages eine zuverlässige Richtschnur; mitunter ist es hingegen nötig — die Stammantigenlösung ist dann schwach gefärbt und dünnflüssig — mit der Konzentrierung noch weiter zu fahren.

Erfolgt die Einengung bei höherer als bei Zimmertemperatur, so bleibt die Bildung eines Niederschlages gewöhnlich ganz aus und man erhält einfach das trockene Antigen ätherfrei wieder zurück.

Die Stammantigene sind in peinlich sauberen Fläschchen, mit genau schließendem Glasstöpsel, vor Licht geschützt, aber nicht im Eisschrank aufzubewahren.

Methylalkoholextrakte. Der zerkleinerte bösartige Tumor oder der Pankreasbrei werden in dünnster Schicht auf Glasplatten aufgestrichen, bei 37° oder im Vakuum getrocknet. Der getrocknete Brei wird pulverisiert und das Pulver mit Methylalkohol (im Verhältnis von 5 g zu 25 ccm reinsten Methylalkohols) 24 Stunden bei 50° in verschlossenem Gefäße, unter zeitweiligem Schütteln, extrahiert. Heiß filtrieren, das Filtrat erkalten lassen und durch Schleicher und Schüll Nr. 590 nochmals filtrieren.

Das Antigenpulver ist im Vakuum, über Chlorcalcium aufzubewahren; leistet aber auch hier nicht in bezug auf Haltbarkeit sichere Gewähr.

Einstellung des Antigens.

Alkoholätherextrakt. Es handelt sich darum, die Verdünnung, in der das Stammantigen zur Verwendung kommen soll, zu bestimmen. Die Einstellung muß mit größter Sorgfalt erfolgen, denn die Zunahme der Tropfenzahl ist, bei Benützung stark konzentrierter Antigenemulsionen, nicht immer, wie man erwarten würde, mit Tumorseris stärker als mit Normalseris, sondern im Gegenteil, in diesem Falle, worauf wir mit allem Nachdrucke hinweisen, mitunter auch die gleiche, so daß unter diesen Bedingungen auch der Vergleich der von Normal- und Tumorseris gegebenen Ausschläge letztere Sera zu erkennen nicht gestattet (s. unten); mit zu stark verdünnten Antigenen sind wieder die Ausschläge sowohl mit Normal- als mit Tumorseris unbedeutend oder gleich Null. Das Antigen ist folglich in solcher Verdünnung zu gebrauchen, daß bei der angegebenen Versuchsanordnung die Ausschläge für Normalsera nicht mehr als einen Tropfen ausmachen, und zwar soll dabei die stärkste Antigenkonzentration (schwächste Verdünnung) gewählt werden, welche dieser Forderung noch entspricht.

Die Herstellung der Antigenverdünnungen muß genau vorschriftsmäßig ausgeführt werden, sonst erhält man schlechte, zur Reaktion ungeeignete Emulsionen. Zu empfehlen ist der Gebrauch von auf 0,05, 0,1, 0,2 ccm graduierten, leicht selbst herzustellenden Capillarpipetten, die man jedesmal vor dem Gebrauche mit Alkohol abs., dann mit Äther wäscht und noch durch die Flamme zieht; auch die von Izar angegebene Pipette (s. unten) kann mit Vorteil benutzt werden. Man entnimmt mit vollständig trockener (sonst riskiert man nicht nur eine unbrauchbare Emulsion zu erhalten, sondern auch das Stammantigen zu verderben) Pipette eine bestimmte Menge Stammantigen, bringt es auf den Boden eines trockenen Reagensglases (ja nicht direkt in das nötige Wasserquantum), gießt dann auf einmal die erforderliche Menge destillierten Wassers hinzu und schüttelt kräftig durch. Diese Verdünnungen sind nicht haltbar. Nicht alle Antigene lassen sich vollständig emulsionieren. Für den emulgierbaren Anteil soll aber die Emulsion fein und homogen sein, widrigenfalls dieselbe zu verwerfen ist. Es passiert dies mitunter auch mit ausgezeichneten Antigenen.

Wenn sich die ätherische Stammantigenlösung in Wasser gar nicht emulsioniert, sondern vollständig ausfällt, so kommt man mitunter dadurch zum Ziele, daß man die jeweilig zu gebrauchende Antigenmenge, vor dem Wasserzusatze, mit der gleichen Menge oder mehr Äther verdünnt; auf keinen Fall darf aber die zu benutzende Antigenverdünnung mehr als den 50. Teil Äther erhalten, da dieser dann schon für sich selbst zu stark die Oberflächenspannung herabsetzend wirkt.

Am besten erläutern wir die Antigeneinstellung an einem Beispiele.

Alkoholätherextrakt. Ein (besser mehrere) Normalsera und ein erfahrungsgemäß die Reaktion gebendes Tumorserum werden mit 0,85 $^0/_0$ Kochsalzlösung zwanzigmal verdünnt. Zu je 9 ccm der Verdünnung wird für gewöhnlich je 1 ccm des auf $^1/_{100}$—$^1/_{500}$—$^1/_{1000}$ (da sich die geeignete Verdünnung meistens innerhalb dieser Grenzen bewegt) mit Aqu. dest. emulsionierten Extraktes zugesetzt, bzw. zur Kontrolle 1 ccm Aqu. dest. Die mit den Mischungen beschickten Reagensgläser werden 1 Stunde im Wasserbade auf 50° erhitzt und dann auf Zimmertemperatur (mindestens zwei Stunden) erkalten lassen.

Tabelle III.

Nr.	9 ccm auf $^1/_{20}$ verdünntes Nichttumorserum +	Tropfenzahl	Nr.	9 ccm auf $^1/_{20}$ verdünntes notorisch-positives Tumorserum +	Tropfenzahl
1	1 ccm Aqu. dest. ...	57,7	5	1 ccm Aqu. dest. ...	58
2	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{100}$	59,2	6	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{100}$	64,6
3	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{500}$	58,6	7	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{500}$	64,2
4	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{1000}$	57,9	8	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{1000}$	62,1

1 Stunde auf 50° erhitzt, dann 2 Stunden auf Zimmertemperatur erkalten gelassen.

Aus Tabelle III geht hervor, daß die gesuchte Grenze (nämlich Ausschlag unterhalb $^1/_2$ Tropfen mit Nichttumorserum, über $^1/_2$—2 Tropfen für Tumorserum) zwischen den Emulsionen $^1/_{500}$ und $^1/_{1000}$ begriffen ist; wir suchen dieselbe etwas enger zu fassen:

Tabelle IV.

Nr.	9 ccm auf $^1/_{20}$ verdünntes Nichttumorserum +	Tropfenzahl	Nr.	9 ccm auf $^1/_{20}$ verdünntes notorisch-positives Tumorserum +	Tropfenzahl
9	1 ccm Aqu. dest. ...	57,8	13	1 ccm Aqu. dest. ...	57,8
10	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{600}$	59	14	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{600}$	63,8
11	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{750}$	58,6	15	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{750}$	63,3
12	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{900}$	58,1	16	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{900}$	62

Wie in Tabelle III 1 Stunde auf 50° erhitzt, dann 2 Stunden auf Zimmertemperatur erkalten gelassen.

Nach dieser Prüfung würde für das untersuchte Antigen zu diagnostischen Versuchen die Verdünnung $^1/_{900}$ als die passende zu bezeichnen sein. Die Antigeneinstellung kann noch einfacher (allerdings mit größerem Serumverbrauche) so erfolgen, daß man gleich eine größere Serie von Reagensgläsern mit Nichttumor- und mit Tumorserum und fallenden Antigenmengen (1 ccm $^1/_{50}$, $^1/_{100}$, $^1/_{250}$ usw.) ansetzt, die Tropfenzahl (mit dem Nichttumorserum) von der Verdünnung $^1/_{500}$ beginnend und sich nach dem Resultate derselben richtend nach oben oder unten bis zu jener Verdünnung bestimmt, welche den gewählten Ausschlag nicht übersteigt und dann noch die nächstfolgende Probe mitzählt, welche die Zuverlässigkeit der vorausgehenden kontrolliert. Jetzt werden die entsprechenden zwei Nummern der Tumorserums gezählt.

Methylalkoholextrakt. Die Einstellung erfolgt nach demselben Prinzip, nur ist der Titer hier erheblich niedriger, indem er sich meistens zwischen $^1/_{50}$ und $^1/_{200}$ bewegt.

Tabelle 3 veranschaulicht die Einstellung eines methylalkoholischen Extraktes, in welcher der Titer zunächst in grober Annäherung angewendet, wobei er zwischen $^1/_{50}$ und $^1/_{100}$ gefunden wird und darauf in engeren Grenzen, welche die Emulsion $^1/_{90}$ als die richtige ergeben, bestimmt wird. Zweckmäßig geht nach Bestimmung der Kontrolle ohne Extrakt, mit Aqu. dest. zur Zeitersparnis die Zählung vom Nichttumorserum, und zwar anstatt von den schwächeren, von den mittleren Verdünnungen (also Nr. 4) aus, von welchen bei der je nach dem Ausfalle nach oben oder unten fortschreitende Bestimmung die gesuchte Grenze schneller erreicht wird; vorsichtshalber wird dann noch die nächste Verdünnung mitgezählt. Vom Tumorserum werden außer der Kontrolle mit Aqua destillata ohne Extrakt, nur die der mit dem Nichttumorserum gefundenen Grenze entsprechende und die unmittelbar folgenden Nummern gezählt.

Tabelle V.

Nr.	9 ccm auf $^1/_{20}$ verdünntes Nichttumorserum +	Tropfenzahl	Nr.	9 ccm auf $^1/_{20}$ verdünntes notorisch-positives Tumorserum +	Tropfenzahl
1	1 ccm Aqu. dest. ...	58,5	13	1 ccm Aqu. dest. ...	57,7
2	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{50}$	59,7	14	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{50}$	59,5
3	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{100}$	58,5	15	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{100}$	59,7
4	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{250}$	58,4	16	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{250}$	59,4
5	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{500}$	58,5	17	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{500}$	59,2
6	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{1000}$	58,5	18	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{1000}$	58,8
1	1 ccm Aqu. dest. ...	58,5	8	1 ccm Aqu. dest. ...	57,6
2	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{50}$	60,1	9	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{50}$	59,5
3	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{60}$	60,2	10	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{60}$	59,7
4	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{70}$	59,5	11	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{70}$	60,1
5	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{80}$	59,1	12	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{80}$	59,9
6	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{90}$	58,6	13	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{90}$	59,6
7	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{100}$	58,4	14	1 ccm Antigenemulsion $^1/_{100}$	59,9

Wie in Tabelle III 1 Stunde auf 50° erhitzt, dann 2 Stunden auf Zimmertemperatur erkalten gelassen.

Die Ausführung des Versuches.

Erforderlich sind:

die zu prüfenden Sera;
ein erprobt frisches positives Tumorserum;
ein erprobt negatives, frisches Nichttumorserum;
ein J. Traubesches Stalagmometer, altes Modell, zu etwa 56 Tropfen;
geaichte Capillarpipetten zu 1 ccm und zu 10 ccm; Meßzylinder zu 10 ccm und zu 50 ccm;
Reagensgläser;
0,85 % Kochsalzlösung;
ein auf 50° eingestelltes Wasserbad.

In eine Reihe von Reagensgläsern (A, B, C, . . .) wird je 1 ccm der zu untersuchenden Sera gebracht; in zwei weitere je 1 ccm des notorisch negativen frischen Nichttumorkontrollserums und des notorisch positiven Tumorkontrollserums. In alle Reagensgläser werden weiter 19 ccm Kochsalzlösung gegossen und mit den Sera gemischt.

Auf einem zweiten Gestell wird die doppelte Zahl Reagensgläser in zwei Etagen verteilt; die obere Reihe mit der Bezeichnung A_1, B_1, C_1, . . ., die untere A_2, B_2, C_2, . . . Es werden nun von dem Inhalte des Reagensglases A je 9 ccm auf A_1 und A_2 verteilt, von B je 9 ccm auf B_1 und B_2 usw, von Nichttumorkontrollserum je 9 ccm auf Nichttumorkontrollserum $_1$ und Nichttumorkontrollserum $_2$, von Tumorkontrollserum je 9 ccm auf Tumorkontrollserum $_1$ und Tumorkontrollserum $_2$.

Es wird nun vorschriftsmäßig die (nicht haltbare) Antigenemulsion in der aus der Einstellung her bekannten Verdünnung fertiggestellt und je 1 ccm derselben in die obere Reagensgläserreihe gegossen, nach Beendigung der Verteilung jedes einzelne Reagensglas mit dem Daumenballen verschlossen und dreimal umgekippt; zu der unteren Reihe wird in gleicher Weise je 1 ccm destilliertes Wasser zugesetzt.

Serie 1 und Serie 2 kommen offen auf 1 Stunde ins Wasserbad bei 50°, werden dann herausgenommen und zur Abkühlung wenigstens 2 Stunden sich selbst überlassen. Nach Ablauf dieser Zeit erfolgt die stalagmometrische Bestimmung, solange man seiner Sache nicht vollständig sicher ist, immer doppelt.

Zur Beurteilung des Versuchsausfalls berechnet man für jedes Serum den Ausschlag bei Antigenzusatz, nämlich die Differenzen zwischen A_1 und A_2, B_1 und B_2 usw. Die unbedingte Notwendigkeit der Kontrollen Nichttumorkontrollserum und Tumorkontrollserum ist durch die Labilität der Antigene postuliert und verleiht die Sicherheit, daß der Extrakt in der herangezogenen Verdünnung auch tatsächlich noch wirksam ist, indem es mit Nichttumorkontrollserum nicht, mit Tumorkontrollserum aber positiv reagiert. Dann sind auch die Resultate mit den übrigen Seris auf deren Prüfung es ankommt ruhig zu verwerten.

Zunächst sind also die Kontrollen zu berücksichtigen. Reagiert das notorisch negative Nichttumorserum nicht (d. h. die Differenz zwischen Nichttumorkontrollserum $_1$ und Nichttumorkontrollserum $_2$ geringer als $^1/_2$ Tropfen), das notorisch positive Tumorserum positiv (d. h. entspricht die Differenz zwischen Tumorkontrollserum $_1$ und Tumorkontrollserum $_2$ genau dem aus früheren Versuchen für dasselbe Serum und Antigen bekannten Ausschlage von 2 Tropfen aufwärts), dann sind unter den zu prüfenden Seris jene, welche Ausschläge von 2 Tropfen, aufwärts ergeben als positiv zu erklären.

Die eingetretene Schädigung der Extrakte kann sich dadurch kundgeben, daß die zur Zeit der Einstellung sich ergebene Verdünnung sich wie eine zu schwach verdünnte Emulsion verhält und Erniedrigung der Oberflächenspannung sowohl in Nichttumor- als in Tumorseris hervorruft. In diesem Falle muß entschieden werden, ob das Antigen tatsächlich gelitten hat oder nur eine Änderung des Titers infolge partieller Verdampfung des Äthers oder schließlich eine andersartige Schädigung vorliegt, welches das (nicht immer faßbare) I. Stadium der Extraktveränderung darstellt, nämlich das plötzliche Emporschwellen des Titers: in der vorher passenden Emulsion gibt dabei das Antigen auch mit Nichttumorseris Ausschlag, und erst bei weiterer Verdünnung tritt der Unterschied Tumor-Nichttumor zutage. Die Wiederholung der Einstellung erlaubt zu entscheiden, welche dieser Möglichkeiten im Einzelfalle vorliegt.

In anderen Fällen tritt der Verlust der Wirksamkeit der Antigene in der Weise hervor, daß sie weder in Nichttumor- noch in Tumorseris nennenswerte Erniedrigung der Oberflächenspannung bewirken.

Eines weiteren Umstandes muß man sich bei der Benutzung alter Kontrolltumorsera oder Exsudate bewußt sein. Dieselben nehmen allmählich an Reaktionsfähigkeit eine Zeitlang zu und können sie, wenn ihr Ausschlag anfangs 3—5 Tropfen betrug, später solche bis zu 10—15 Tropfen geben. Infolge ihrer erhöhten Reaktionsfähigkeit können solche Flüssigkeiten auch dann noch, obschon geringere, Ausschläge bieten, wenn das benutzbare Antigen abgeschwächt ist, und folglich zu irrtümlichen Schlüssen bezüglich des Reaktionsausfalls der gleichzeitig geprüften Sera führen. Wenn also solche alte Flüssigkeiten als Kontrolltumorsera herangezogen werden, muß zum mindesten verlangt werden, daß der Ausschlag, den zu geben dieselben nach früheren Untersuchungen imstande sind, ungeschmälert, im vollen Umfange hervortritt, widrigenfalls das benutzte Antigen nicht als einwandsfrei zu bezeichnen ist.

Die Reaktion mit Ersatzantigenen.

1. Myristilproteine.

Ihre Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Methode von Emil Fischer, indem man das Chlorid der Fettsäure mit Proteinen reagieren läßt. Unter den zahlreichen von Izar hergestellten stalagmometrisch meiostagminreaktionsfähigen Myristilproteinen, die im allgemeinen Teile aufgezählt wurden, erwiesen sich die Verbindungen mit Agar, Witte-Pepton, Gelatine, Albumosen am wirksamsten. Wir erläutern die Darstellung am Beispiele des Myristilpeptons.

Zur Darstellung des erforderlichen Myristilchlorids läßt man in einem oben verengten Einschmelzrohr 2,84 g Myristilsäure mit 3,5 g Thionylchlorid reagieren, indem man den Reaktionsablauf durch gelindes Erwärmen im Wasserbade (40°) unterstützt. Nach 30 Minuten ist die Reaktion vollendet. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum bei 10° verdrängt.

10 g Wittepepton werden in 300 ccm fünffach normaler Natronlauge gelöst; die Lauge wird anfangs tropfenweise dem Pepton in einem Mörser zugesetzt und die entstehenden Klümpchen sorgfältig verrieben. Die Lösung wird zunächst durch Gaze, dann durch mit Natronlauge gewaschene Glaswolle klar filtriert. Die Peptonlösung wird in einem 1 Liter fassenden Glaskolben gegossen und mit Eis stark abgekühlt; dann wird allmählich bei wiederholtem Umrühren das in 200 ccm wasserfreien Äthers gelöste Myristilchlorid zugesetzt; die Reaktion muß dabei immer alkalisch bleiben. Falls sie sich bei ab und zu erfolgender Prüfung neutral zeigt, wird fünffach normale Natronlauge nach Bedarf zugegeben. Das stark schäumende Gemisch wird noch 30 Minuten geschüttelt, darauf bei Zimmertemperatur nicht unter noch über 12 Stunden sich selbst überlassen.

Die Mischung wird wieder mit Eis gekühlt und dann vorsichtig zunächst mit fünffach normaler, darauf mit Normalsalzsäure unter fortgesetztem Schütteln und dauernder Abkühlung bis zu schwach saurer Reaktion versetzt. Der Kolben wird weitere 6—8 Stunden sich selbst überlassen und stündlich nachgesehen, ob die Reaktion schwach sauer auch bleibt.

Es wird filtriert; der Filterrückstand, zunächst zwischen Fließpapier, dann im Vakuum über Chlorcalcium getrocknet, wird mit kochendem Methylalkohol erschöpft; der Methylalkohol im Wasserbade bei 45—50° verjagt. Der Rückstand wird wiederholt mit kaltem Petroläther extrahiert, im Vakuum über Chlorcalcium getrocknet, im Mörser zerrieben; letztere Extraktion und Trocknung wiederholt. Die erhaltene Substanz stellt ein amorphes, gelbbraunrötliches, hygroskopisches Pulver dar; in kaltem Methylalkohol, Äthylalkohol, Benzol, Chloroform, Aceton wenig, bei Erwärmen leicht löslich; unlöslich in wasserfreiem Äther, Petroläther, destilliertem Wasser (doch in diesem durch entsprechende Behandlung leicht emulgierbar); in verdünntem warmem Alkali leicht löslich, um bei Säurezusatz wieder auszufallen.

Das Präparat besitzt nicht einen Schmelzpunkt; bei 170° erweicht und bräunt es sich; es gibt die Biuretreaktion; enthält 19,7% Fettsäure, 43,7% C., 67% H., 11,1% N., keinen Schwefel. Die zum Gelingen eines wirksamen Präparates hauptsächlich in Betracht kommenden Momente sind:

Benutzung auch von Spuren von thyonilchloridfreien Myristilchlorids; sorgfältige und dauernde Kühlung der Mischung während der Bereitung und Neutralisierung;

Vorsichtige Neutralisierung, unter Vermeidung von Säureüberschuß;

Vollständige Extraktion mit Methylalkohol und Vermeidung von 45—50° übersteigenden Temperaturen beim Verjagen des letzteren im Wasserbade;

Komplette Erschöpfung mit Äther nach feinster Verreibung des getrockneten Präparates.

Die Aufbewahrung des Myristilpeptons erfolgt im Vakuum über Chlorcalcium. Zur Emulgierung des Präparates in destilliertem Wasser wird 0,1 g desselben in einem kleinen Mörser fein zerrieben; mit einem Tropfen Aqua destillata benetzt und weiter zerrieben; unter stetem Reiben tropfenweise das nötige Quantum Wasser nach und nach zugesetzt. Die Emulsion muß fein, homogen sein und darf keinesfalls Körnchen noch Klümpchen enthalten; sie ist nicht haltbar.

Die Einstellung der einzelnen Präparate erfolgt wie für die Extraktantigene angegeben; der Titer ist von Fall zu Fall äußerst verschieden und schwankt von $^1/_{1500}$ bis zu $^1/_{10000}$. Im übrigen werden bei der Ausführung der Reaktion die für die Originalreaktion gegebenen Anweisungen innegehalten.

Die Bereitung der anderen Myristilproteine erfolgt nach denselben Vorschriften. Für das Myristilagar ist es jedoch erforderlich, die Lösung desselben in Natronlauge im Wasserbade vorzunehmen.

II. Myristilsäure-Gelatineemulsion.

Folgende Lösungen werden gebrauchsfertig gehalten:

A. 0,5 g Myristilsäure Merck in 100 ccm absoluten Äthylalkohols;

B. 1 g Gelatine Merck in 500 ccm Aqua destillata im Wasserbade gelöst; in Kölbchen zu 50 ccm verteilt, im Autoklaven sterilisiert.

Im Momente der Ausführung des Versuchs werden zunächst 10 ccm der Lösung B mit weiteren 90 ccm Aqua destillata verdünnt. Weiter werden mit (mit Alkohol und Äther gewaschener, mittels Durchziehen durch die Flamme getrockneter) Pipette, 0,2 ccm von Lösung A auf den Boden eines peinlich

sauberen und trockenen Reagensglases fallen gelassen und dann in einem Schusse 11,8 ccm der vorbereiteten $^1/_{10}$ Verdünnung von Lösung B zugesetzt; von stärkerem Schütteln ist zur Vermeidung von Schaumbildung abzusehen; es genügt dreimaliges Umkippen.

Ist die Emulsion gelungen, so sieht sie bläulich weiß, opalescent aus, weist nicht gröbere Partikelchen noch Klümpchen auf. Diese Emulsion wird als Antigen benutzt, und im übrigen wie bei der Originalreaktion verfahren. Man versichert sich, so oft eine neue Myristilsäurelösung hergestellt wird, unter Vornahme der Kontrollversuche allein, mit bekannten Tumor- und Nichttumorseris, ob ihr Titer auch, wie angegeben, $^1/_{12000}$ beträgt; im Gegenfalle wird der Titer wie üblich ermittelt.

III. Lecithinemulsion.

1. Lecithinaceton.

Lecithin (mit Vorliebe Richter) wird in fein zerriebenem Zustande durch 24 Stunden bei 50° mit Aceton extrahiert; der erhaltene Extrakt wird durch ein Papierfilter (Schleicher und Schüll Nr. 590) von dem Rückstande klar abfiltriert; der Titer dieses Extraktes ist wie üblich zu bestimmen und liegt in der Regel zwischen 1 : 60—100.

2. Amylalkohollecithin, Toluollecithin.

Zu 1 g Lecithin werden unter stetem Zerreiben allmählich 100 ccm Amylalkohol, bzw. Toluol zugesetzt, und extrahiert. Letzteres löst das Lecithin leicht auf. Filtration. Der Titer des Amylalkohollecithins dreht sich um 1 : 100. Mit den Amylalkoholextrakten bildet sich nach einigem Schütteln mühelos eine brauchbare homogene Emulsion; mit dem Toluolextrakt muß kräftig geschüttelt werden und die Flüssigkeit öfters in die Pipette aufgesaugt und dann wieder ausgeblasen werden, bis eine vollkommen homogene Emulsion zustande kommt.

IV. Linolsäure, Ricinolsäure, Myristilsäure.

Nachdem sich ergeben hatte, daß die genannten drei Fettsäuren sich zur Meiostagminreaktion eigneten und mit denen der Extraktantigene gleichsinnige Resultate ergaben, versuchte Izar die Vorteile der zwei ersteren zur Erreichung höherer Ausschläge zu vereinigen und adoptierte ein Linol-Ricinolsäuregemisch. Die weitere Erfahrung lehrte aber, daß auch diesen Fettsäuren der Mangel ungenügender Zuverlässigkeit anhaftete, indem die im Handel erhältlichen Präparate äußerst ungleichwertig in bezug auf Wirksamkeit und Haltbarkeit sich erwiesen. Deshalb blieb Izar nichts Weiteres übrig als den mühsamen Weg der Darstellung der Linol- und Ricinolsäure aus den entsprechenden Samen zu betreten und die bereiteten Präparate, bzw. ihre Lösungen fortlaufend auf Wirksamkeit zu prüfen, welche Aufgabe dank der tatkräftigen Förderung durch N. Waterman erledigt werden konnte.

Bezüglich der Wirksamkeit der Säuren ergab sich, daß sich dieselbe nicht mit ihrer chemischen Reinheit deckt, indem durch wiederholte Umfällungen peinlichst gereinigte Präparate sich sogar meiostagminnegativ verhalten können. Im übrigen gelingt bei genügender Übung, allerdings nicht

ohne Lehrgeldbezahlung, die Darstellung wirksamer Präparate nach den üblichen Methoden[1]) meistens; mitunter erlebt man auch Mißerfolge (ungeeignetes Ausgangsmaterial?).

Was nun die Haltbarkeit besagter Fettsäuren anbelangt, zeigte es sich, daß alkoholische Lösungen bedeutend unbeständiger sind als die Säuren in Substanz; stark verdünnte Lösungen sind endlich sogar unter sorgfältigster Aufbewahrung in alkalifreiem Glase und in H- oder N-Atmosphäre oder im Vakuum äußerst labil. Deshalb ist es angebracht die Stammlösungen nur in geringer Quantität zu bereiten und sie wöchentlich zu erneuern. Jeden zweiten Monat wird dann ein neues Präparat bereitet und auf Wirksamkeit geprüft.

Die Einzelheiten betreffend die Ausführung der Reaktion mit Ricinolsäure sind im folgenden Abschnitte ausführlich wiedergegeben und haben mutatis mutandis auch für die Linolsäure und die Myristilsäure Geltung, welch letztere heranzuziehen ist, wenn mit Tumor-, bzw. Nichttumorseris von Ratten experimentiert wird.

Die Praxis der Reaktion.

Für die praktische Ausführung der Reaktion kommen in Betracht die stalagmometrische Meiostagminreaktion und die dritte Modifikation (präcipitierende Meiostagminreaktion), und zwar beide mit Ricinolsäure oder mit Extraktantigenen. Wir empfehlen immer beide Reaktionen, stalagmometrische Meiostagminreaktion und präcipitierende Meiostagminreaktion parallel auszuführen.

I. Stalagmometrische Meiostagminreaktion.

Von der Darstellung der Ricinolsäure ist soeben die Rede gewesen. Wie lange die einzelnen Lösungen ihre Reaktionsfähigkeit (deren Eintritt ohne äußere Veränderungen eintritt) bei Aufbewahrung im Dunkeln, bei Zimmertemperatur (nicht im Eisschrank!) beibehalten, ist natürlich von Fall zu Fall verschieden. Wir sind bereit Forschern geprüfte Ricinolsäure zu Untersuchungen soweit unsere Möglichkeit reicht zur Verfügung zu stellen. Von der Ricinolsäure wird eine Stammlösung in absolutem Äthylalkohol in zehnfacher Konzentration als die für die präcipitierende Meiostagminreaktion definitiv zu gebrauchende bereitet. Die Herstellung der Stammlösung erfolgt in der Weise, daß in ein tariertes, trockenes Fläschchen durch Einträufeln mittels Capillarpipette etwa 0,5 g Ricinolsäure auf der Präzisionswage genau gewogen wird und darauf die berechnete Menge absoluten Äthylalkohols zugesetzt wird. Eine kleine Menge dieser Stammlösung wird unmittelbar vor dem Versuche weiter mit absolutem Äthylalkohol dem Titer des betreffenden Präparates entsprechend verdünnt.

Bei Benutzung der Fettsäuren ist die Reaktion noch insoferne erleichtert, als die Emulsionsbereitung, bei der immer unberechenbare Faktoren mitspielen, entfällt, indem die Stammlösung direkt dem Serum zugesetzt wird. Dieser Umstand benötigt die jedesmalige genaue Messung einer äußerst kleinen Menge Ricinolsäure, nämlich 0,01 ccm. Um dieser Forderung gerecht zu werden,

---

[1]) Vgl. Glikin: Chemie der Fette, Lipoide und Wachsarten. Leipzig, Bd. I, S. 253 ff. 1912.

sowie die weitere zu erfüllen, diese kleine Menge direkt mit dem Serum in Berührung zu bringen und ja nicht vorher die Reagensglaswand entlang fließen zu lassen, hat Izar eine Capillarpipette mit Hülse (Abb. 2) konstruiert, deren Abtropffläche so bemessen ist, daß ein Tropfen genau 0,01 ccm der Ricinolsäurelösung beträgt; die Hülse gewährleistet das direkte Hineinfallen der Lösung in das Serum. Die Pipette ist bei der Firma C. Gerhardt, Bonn a. Rh., erhältlich. Es erscheint angebracht, sich bei Beziehung der Capillartropfpipette zu versichern, daß dieselbe auch tadellos funktioniert. Die Kontrolle der Exaktheit der Pipette erfolgt in der Weise, daß man in eine geaichte Pipette mit Teilung in $^1/_{100}$ ccm etwas von einer beliebigen Flüssigkeit aufsaugt, die Pipette dann in horizontaler Stellung hält und ihre Spitze jener der zu kontrollierenden Capillartropfpipette nähert; die Flüssigkeit steigt durch Capillarität von ersterer in letztere auf; man versichert sich ob je einer Teilung der geaichten Pipette auch genau eine Teilung der zu prüfenden Capillarpipette entspricht. Nachdem dies feststeht, reinigt man die Capillarpipette mit Aqua destillata, Alkohol, Äther, trocknet sie und saugt etwas Stammantigenlösung in dieselbe auf; darauf prüft man ob jeder sich (langsam) ablösende Tropfen genau dem Absinken des Flüssigkeitsmeniscus in der Capillarpipette um eine Teilung (0,01 ccm) entspricht.

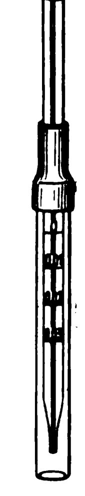


Abb. 2. Capillarpipette nach Izar.

Zur Ausführung des Versuchs bringt man auf den Boden von Nr. 1 und 2 (von sechs numerierten Reagensgläsern von nicht über 10 cm Höhe und etwa 18 mm Durchmesser) je 1 ccm notorisch negativen Nichttumorserums, in Nr. 3 und 4 je 1 ccm notorisch positiven Tumorserums, in Nr. 5 und 6 je 1 ccm des zu untersuchenden Serums. Dann wird mit peinlicher Genauigkeit zu Nr. 2, 4 und 6 je 0,01 ccm der Ricinolsäureverdünnung zugesetzt. Dabei ist es unerläßlich, daß letztere direkt in das Serum hineinfällt, ohne mit der Reagensglaswand vorher in Berührung zu kommen. Zu diesem Zwecke ist die Pipette mit einer mittels Kautschuk- oder Watteringes auf- und abschiebbaren Hülse versehen. Zunächst wird bei in die Höhe geschobener Hülse etwas Stammlösung in die Pipette aufgesaugt, dann die Lösung, durch Lüften der an ihrem oberen Ende aufgepreßten Zeigefingerkuppe aus der Pipette genau bis auf eine beliebige, am besten immer dieselbe Marke wieder ausfließen gelassen; nun fährt man mit der Pipettenspitze leicht über ein reines Tuch, um ein eventuell an derselben haftendes Tröpfchen zu entfernen; schiebt — während das obere Ende der Pipette immer noch durch die aufgepreßte Fingerkuppe verschlossen bleibt — die Glashülse bis etwas unter die Pipettenspitze herab, versichert sich noch einmal, daß das Flüssigkeitsniveau auf der gewählten Marke immer sitzt, führt die Pipette in das vertikal gehaltene Reagensglas bis $^1/_2$—2 cm über das Serumniveau ein und läßt endlich die Flüssigkeit bis genau zur nächsten Marke hineinfallen, wobei sich ein einziges Tröpfchen ablöst.

Die Reagensgläser werden sanft umgeschwenkt (Schaumbildung zu vermeiden!) und darauf in alle 6 Reagensgläser je 9 ccm 0,85 Kochsalzlösung in einem Schusse aus einem kleinen Meßzylinder hineingegossen. Die Reagensgläser werden dreimal umgekippt und kommen auf eine Stunde ins Wasserbad bei 50°; Abkühlenlassen, Zählen usw. wie früher angegeben.

II. Präcipitierende Meiostagminreaktion.

Unmittelbar vor dem Gebrauche wird 0,5 ccm der Ricinolsäure Stammlösung mit acetonfreiem Methylalkohol (Kahlbaum) zehnfach verdünnt. Zu 1 ccm dieser Verdünnung werden 2 ccm destilliertes und filtriertes Wasser zugesetzt und durch sanftes Umschwenken gemischt; nach 15—60 Minuten werden in einem Schusse 7 ccm filtrierte Kochsalzlösung zugegossen und dreimal umgekippt. Zur Bereitung der Kochsalzlösung werden 25 g reines Chlornatrium (24 Stunden bei 90—100° getrocknet) in einem Myßzylinder in etwa 90 ccm Aqua destillata gelöst und dann auf 100 ccm aufgefüllt. Zur Ausführung des Versuches selbst wird zu 0,2 ccm Serum (Blutentnahme in nüchternem Zustande, mittels trockener Rekordspritze oder freier Nadel; hämoglobinhaltige, eingefrorene oder über 36 Stunden alte Sera sind nicht verwendbar) 1 ccm der angegebenen Emulsion zugesetzt, durch sanftes Umschwenken unter Vermeidung von Schaumbildung gemischt; die Röhrchen kommen auf 24 bis 36 Stunden in den Brutschrank (welcher 37° nicht überschreiten darf; mögliche Wiederauflösung des Niederschlages!). Daraufhin Ablesung: Nichttumorsera zeigen nur eine leichte Opalescenz; Tumorsera eine Suspension feiner Partikelchen in klarer Flüssigkeit. In den meisten Fällen ist die Suspension mit bloßem Auge sichtbar; mitunter erweist sich Lupenbeobachtung nötig. Für den Fall, daß die Flüssigkeit nicht klar, sondern noch mehr oder weniger opalescent ist, werden die Röhrchen auf weitere 6—12 Stunden in den Brutschrank gestellt, worauf die Flüssigkeit sich geklärt haben und der Niederschlag deutlicher geworden sein wird. Bei stark positiven Seren sammelt sich der Niederschlag auf dem Boden des Reagensglases. Wenn vorrätig, kann das Agglutinoskop herangezogen werden. Grundbedingung zum Gelingen der Versuche ist (s. S. 969 ff.)., daß alle Glasgeräte rein und trocken (Aqua destillata, Alkohol, Äther) zum Gebrauch kommen; die Nichtbeachtung dieser Vorschrift vereitelt ohne weiteres jeden Erfolg der Versuche.

III. Einstellung der Ricinolsäure.

Im Prinzip wird nach den S. 977 ff. gegebenen Vorschriften verfahren, auf welche wir auch für alle Einzelheiten verweisen. Es wird zunächst von der präcipitierenden Meiostagminreaktion ausgegangen und festgestellt, in welcher schwächsten Verdünnung das betreffende Präparat mit Normalseris nicht mehr, mit Tumorseris noch reagiert. Als Stammlösung wird eine im Vergleich zu dieser zehnfach konzentrierten Lösung adoptiert und in absolutem Äthylalkohol hergestellt, so daß weiter zur Ausführung der präcipitierenden Meiostagminreaktion eine kleine Menge der Stammlösung einfach zehnmal mit acetonfreiem Methylalkohol jeweilig unmittelbar vor dem Versuche zu verdünnen ist. In besonderer Versuchsreihe wird dann festgestellt, in welchem Verhältnisse dieselbe Stammlösung zur Ausführung der stalagmometrischen Meiostagminreaktion (mit absolutem Äthylalkohol) zu verdünnen ist.

Praktisch gestaltet sich die Einstellung folgendermaßen. Es wird vorläufig 0,5 g Ricinolsäure gewogen und in 5 ccm absoluten Äthylalkohols gelöst; von dieser Lösung in einer Reihe von Reagensgläsern mit Methylalkohol Verdünnungen bereitet, welche bzw. 0,8—1—1,2—1,5—1,7—2% Ricinolsäure enthalten, und mit diesen Verdünnungen die präcipitierende Meiostagmin-

reaktion mit Tumorserum und Nichttumorserum vorschriftsmäßig ausgeführt. Beispiel:

Ricinolsäure-lösung %	Resultat mit	
	Nichttumorserum	Tumorserum
0,8	Flüss. klar	Flüss. klar
1,0	„ „ ++	„ „ ++
1,2	„ „ +	„ „ +++
1,5	„ opalescent	„ „ ++++
1,7	„ „	„ „ ++++
2,0	„ „	„ opalescent

Die Kreuze zeigen den Grad der Fällung an.

Auf Grund dieser Prüfung ist der Titer des Präparates 1,5%, folglich als Stammlösung eine Lösung zu adoptieren, welche 1,5 g Ricinolsäure in 10 ccm absolutem Äthylalkohol gelöst enthält.

Um nun den Titer dieser Stammlösung für die stalagmometrische Meiostagminreaktion zu bestimmen, wird mit folgender Reihe von Verdünnungen derselben die Reaktion mit Tumorserum und Nichttumorserum vorschriftsmäßig ausgeführt. Beispiel; Resultate:

Stammlösung	Tropfenzahl mit	
	Normalserum	Tumorserum
Kein Zusatz	56,7	56,2
0,4 + 0,4 abs. Äthylalkohol	58,4	63
0,4 + 0,5 „ „	58,0	62,2
0,4 + 0,6 „ „	57,7	61,4
0,4 + 0,7 „ „	57,5	60,9
0,4 + 0,8 „ „	57,0	60
0,4 + 0,9 „ „	57,0	58,2

Die geeignetste Verdünnung ist also für diesen Fall jene im Verhältnis von 4 Teilen Stammantigenlösung zu 7 Teilen absoluten Äthylalkohols und für die stalagmometrische Meiostagminreaktion eine entsprechende Verdünnung jedesmal unmittelbar vor der Ausführung des Versuches herzustellen.

In gleicher Weise können auch die methylalkoholischen Extraktantigene für die stalagmometrische Meiostagminreaktion herangezogen werden.

XIII. Der Cocainismus.

Ein Beitrag zur Geschichte und Psychopathologie der Rauschgifte.

Von

Ernst Joël-Berlin und **Fritz Fränkel**-Berlin.

Inhalt.

Literatur.

Anselmino: Diskussionsbem. zu dem Vortrage von Joël. Med. Klinik 1923. S. 257.
Anrep: Über die physiologische Wirkung des Cocains. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 21, S. 38. 1880.
Aschenbrandt: Der Cocawein, ein neues Verpflegungsmittel. Allg. Mil.-Ztg. 1886. S. 509.
Bakody: Wirkung des Cocains auf das vegetative Nervensystem bei Schizophrenie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 77, S. 316. 1923.
Barde und Benoit: Les troubles de la sensibilité dans la morphiomanie, la cocainomanie et l'héroinisme. Encéphale, Tom. 1, p. 257. 1911.
Bentley: Detroit. therap. Gaz. 1878. Zit. bei Erlenmeyer.
Berger: Zur Pathogenese des katatonischen Stupors. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 15.
Berze: Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität. Wien 1914.
Bleuler: Diskussionsbem. zu dem Vortrage von H. W. Maier. Schweiz. Arch. f. Nervenkrankh. Bd. 1, S. 243, 1920.
v. Bibra: Die narkotischen Genußmittel und der Mensch. Nürnberg 1855.
Bohne: Ein Fall von Cocainvergiftung. Dtsch. med. Wochenschr. 1904. S. 1084.
Bonhoeffer: Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker. Jena 1901.
— Psychosen infolge von akuten Infektionen. Handb. d. Psych. 3. Bd. S. 108.
Bonnani: Boll. d. R. accad. med. di Roma, Vol. 26, p. 7. 1900. Zit. bei Maly 1900. S. 570.
Bose: Cocain-Intoxication. Brit. med. Journ. 1902. p. 1021.
Briand und Vichon: Les priseurs de cocaine. Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Ref. Bd. 6, S. 1084. 1913.

Capaldo: Arch. ital. di biol. Vol. 50, p. 369. 1909.
Casparjanz: Verhandlungsber. d. Moskauer Ges. f. Otolaryngol. 1908 (russisch).
Chouppe: Note à propos du mode d'action de la cocaine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1887. p. 574.
Cloëtta: Vergiftungen. Im Mohr - Staehelin: Handb. d. inn. Med. Bd. 6, S. 698. 1919.
Coronedi: L'attuale epidemia di cocainismo. Giorn. di clin. med. Vol. 2, p. 321. 1922.
da Costa: 4 cases of cocaine delir. Journ. of nerv. and ment. diseases 1889. p. 185.
Courtois - Suffit und Giroux: La cocainomanie. Presse méd. 1922. p. 1253.
— — Le trafic de la cocaine d'après les documents judicaires récents. Ann. d'hygiéne publique. Tom. 35, p. 251. 1921.
— — La cocaine. Paris 1918.
Cramer: L'intoxication par la cocaine et la cocainomanie. Rev. neurol. de la Suisse romande. Tom. 41, p. 812. 1921.
Cramer, A.: Gerichtliche Psychiatrie. 2. Aufl. Jena 1900. S. 106.
Decker: Beiträge über die anästhesierende Wirkung des Cocains. Münch. med. Wochenschrift 1887. S. 749.
Déjérine: Sur un cas d'empoisonnement par injection soucoutanée de cocaine chez un cocainomane. Cpt. rend. 1887. p. 772.
Démole: Disk.-Bem. z. d. Vortrage von Cramer. Rev. méd. de la Suisse romande. Vol. 41, p. 806. 1921.
Deutsch: Alkohol und Homosexualität. Wien. klin. Wochenschr. 1913. S. 102.
Deutsches Arzneibuch: 5. Ausgabe 1913.
Dixon: The drug habit. Brit. med. journ. 1921. p. 8119.
Dragotti: Cocaine e cocainismo. Policlinico. Vol. 28, p. 1099. 1921.
Dupré und Logre: zit. bei Courtois - Suffit und Giroux.
Ehrlich: Studien in der Cocainreihe. Dtsch. med. Wochenschr. 1890. S. 717.
Eicken, van: Diskussionsbem. zu dem Vortrage von Joël. Berl. med. Ges. — Med. Klinik 1923. S. 257.
Engelhard: Ein Beitrag zum Kapitel Anaesthetica in der Rhino-Laryngologie. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 45, S. 1327. 1911.
Erlenmeyer: Die Cocainomanie. Med. Zeitung 1886. Nr. 44.
— Chronischer Cocainismus. Handb. d. Therap. inn. Krankh. Bd. 2, S. 623. 1902.
— Die Morphiumsucht. Neuwied 1887.
Erler: Über schädliche Wirkung durch lokale Reaktion nach Salvarsanbehandlung usw. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 45, S. 1045. 1911.
Fabry: Chlorcalcium bei Cocainvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 966.
Fagerlund: Vergiftungen in Finnland in den Jahren 1880—1893. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 3. Folge, Bd. 8, S. 91. 1894.
Falk: Über Nebenwirkungen und Intoxikationen bei der Anwendung neuerer Arzneimittel. Therap. Monatsh. Bd. 4, S. 511. 1890.
Farr: Morphine and heroine habits. New York med. journ. 1915. p. 892.
Feinberg: Zur Cocainwirkung. Berlin. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 52.
— Weitere Mitteilungen zur psychologischen Cocainwirkung. Berlin. klin. Wochenschr. 1887. S. 166.
Filehne: Die lokal-anästhesierende Wirkung von Benzoylderivaten. Berlin. klin. Wochenschr. 1887. S. 107.
Fleischer: Über die Einwirkung des Cocainum muriaticum auf das Nervensystem und den tierischen Stoffwechsel. Arch. f. klin. Med. Bd. 42, S. 82. 1888.
Fränkel, F.: Bemerkungen zu Marx' Beitrag: Zur Psychologie der Cocainomanie. Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 85, S. 61. 1923.
Fränkel, S.: Arzneimittelsynthese. Berlin 1921. S. 333 ff.
Frank und Katz: Über die Aufhebung des Muskeltonus durch Cocain und Novocain. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 149. 1921.
Frank, Underhill and Black: Journ. of biol. chem. Vol. 11, p. 235. 1912. Zit. bei Maly 1912. S. 1171.
Frantz: Über die individuelle Verschiedenheit im Wirkungsablauf mittlerer Cocaindosen beim Menschen. Inaug.-Diss. Berlin 1923.
Freud: Über Coca. Zentralbl. f. d. ges. Therap. Bd. 3, S. 289. 1884.

Friedländer: Über Morphinismus und Cocainismus. Med. Klinik 1913. S. 1577.
Fröhlich und Loewi: Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 160. 1910.
Fühner: Deutsche Arzneimittel. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Bd. 17, S. 548. 1920.
Goldscheider: Die Wirkung des Cocains und anderer Anaesthetica auf die Sinnesnerven der Haut. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 5, S. 49. 1886.
Gordon: Insanities caused by acute and chronic intoxication with opium and cocain. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 51, p. 97. 1908.
Gottlieb: Pharmakologische Untersuchungen über die Stereoisomerie der Cocaine. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 113. 1923.
Grode: Über die Wirkung längerer Cocaindarreichung bei Tieren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 67, S. 172. 1912.
Guttmann: Halluzinationen und andere Folgeerscheinungen nach experimentellen Vergiftungen mit Anhalonium. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 815.
Hager: Handb. d. pharmazeut. Praxis. Berlin 1919.
Hahn: Diskussionsbem. zu dem Vortrag von Joël. Med. Klinik 1923. S. 257.
Hammond: Remarks on cocain and so called cocainhabit. Journ. of nerv. ment. diss. Vol. 13, p. 754. 1886.
Haupt: Ein Fall von Cocainsucht bei einem Kinde. Dtsch. med. Zeitung 1886. Nr. 75.
Heffter: Über Pellote. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 385. 1898.
Heilbronner: Cocainpsychose? Ein Beitrag zur Begutachtung ätiologischer Zusammenhänge. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 15, S. 415. 1913.
Heimann: Cocain in der Psychiatrie. Berlin. klin. Wochenschr. 1887. S. 278.
Helmzing: Über den Nachweis des Cocains im Tierkörper. Med. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.
Hempel: Über einen Selbstmordversuch mit Cocain. Med. Inaug.-Diss. Leipzig 1904.
Herzog und Hanner: Die chemischen und physikalischen Prüfungsmethoden des Deutschen Arzneibuches. 5. Ausgabe. Berlin 1913.
Hinsen: Cocainwirkung bei stuporösen Paralysen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 74, S. 602. 1922.
Hirsch: Neue Wege zur Cocainersparnis bei Oberflächenanästhesie. Dtsch. med. Wochenschrift 1921. S. 239.
Hofvendahl: Zur Bekämpfung der Cocainvergiftung. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 55, S. 887. 1921.
— Die Bekämpfung der Cocainvergiftung im Tierversuch. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 1, S. 233. 1922.
Hunziker: Über Cocainismus und seine Bekämpfung. Schweiz. Apotheker-Zeitung 1922. Nr. 45.
Ilberg: Diskussionsbem. Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. Bd. 79, S. 443. 1923.
Isenschmidt: Über die Wirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf Tiere ohne Wärmeregulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 271.
Mc.Iver u. Price: Drug addiction. Journ. of the Americ. med. assoc. 1916. p. 476.
Jäkel: Zur Behandlung der Morphiumsucht mittels Cocain. Dtsch. med. Zeitung 1885. Nr. 83.
Joël: Studien über Cocainismus. Therap. d. Gegenw. 1922. Nr. 7.
— Cocainismus. Med. Klinik 1923. Nr. 24.
— Zur Pathologie der Gewöhnung. Therapie d. Gegenw. 1923. Nr. 11 und 12.
Kobert: Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agenzien. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22. S. 77. 1887.
— Lehrbuch der Intoxikationen. II. 2. Aufl. 1916.
Kochmann: Wirkung des Cocains auf das Froschherz und seine Gewöhnung an das Gift. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 158. 1921.
— und Zorn: Über die Kombination von Arzneimitteln. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. S. 1589.
Kohlhardt: Über Entgiftung des Cocains im Tierkörper. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 64, S. 927. 1901.
Kraepelin: Lehrbuch der Psychiatrie. Bd. 2, S. 228. 1910.
Kunkel: Handbuch der Toxikologie. Jena 1899. S. 719.

Ladame: Diskussionsbem. z. d. Ref. von Maier. Schweiz. Arch. f. Nervenkrankh. Bd. 1, S. 243. 1918.
Lange: Psychologische Untersuchungen über die Wirkung von Cocain, Scopolamin und Morphium. Kraepelins psychol. Arbeiten. Bd. 7, Heft 2. 1922.
Laubi: Beitrag zur Cocainwirkung. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1886. S. 615.
Lemaire: Thèse de Paris 1904. Ref. in der Ärztl. Sachverst.-Zeit. 1905. S. 549.
Leppmann: Zur forensischen Bedeutung des Cocainmißbrauchs. Ärztl. Sachverst.-Zeit. Bd. 27, S. 89. 1921.
Levy: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Cocains bei längerer Darreichung. Med. Inaug.-Diss. Straßburg 1913.
Lewin: Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1899. S. 206.
— Ref. über Pharmakologie und Toxikologie. Berlin. klin. Wochenschr. 1885. S. 321.
Liepmann: Über die Delirien der Alkoholisten. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 27, S. 172. 1895.
Lindworsky: Wahrnehmung und Vorstellung. Zeitschr. f. Psychol. Bd. 80, S. 201. 1918.
Maaß: Trivalin. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 884.
Maerkel: Zur Cocain-Wirkung und -Gefahr. Berlin. klin. Wochenschr. 1886. S. 158.
Maestro: Lo sperimentale, Vol. 58, p. 599. 1904. Zit. bei Maly 1904. S. 773.
Magnan und Saury: Trois cas de cocainisme chronique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1889. p. 60.
Maier: Referat. Schweiz. Arch. f. Nervenkrankh. Bd. 1, S. 243. 1918.
Mannheim: Über das Cocain und seine Gefahren. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18, S. 379. 1891.
Mantegazza: Sulle virtu igienische e medicale de la Coca. Ann. univers. di medic. Bd. 167, S. 449. 1859.
Marshall: Zit. nach Meyer und Gottlieb. Berlin 1921. S. 145.
Marx: Beitrag zur Psychologie der Cocainomanie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 80, S. 550. 1923.
Mayer, K.: Entgiftungsversuche. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 34.
— Zur Therapie der Cocainvergiftung. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 33.
Mayer - Groß: Selbstschilderung eines Cocainisten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 62, S. 222. 1920.
Meister: Cocainism in the army. Military surgeon. Vol. 34, p. 344. 1914.
Meißner: Diskussionsbem. zu dem Vortrage von Joël. Med. Klinik 1923. S. 257.
Meyer, A. W.: Über Intoxikationserscheinungen nach Novocain-Lokalanästhesie beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 681.
— Über die sogenannte Totalanästhesie nach intravenöser Injektion von Lokalanästheticis. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 105, S. 170. 1914.
Meyer und Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. Berlin und Wien 1921.
Montalti: Zit. bei Falk: Therap. Monatsh. 1890. S. 512.
Moreno y Maiz: Thèse de Paris 1868. Zit. bei Anrep: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 21, S. 381. 1880.
Morselli: Rif. med. 1896. p. 519.
Mosso: Über die physiologische Wirkung des Cocains. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 153. 1887.
— Über die physiologische Wirkung des Cocains. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 47, S. 553. 1890.
Mueller, F. H.: Trivalin. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 380.
Natansohn: Med. Journ. Bd. 1, Nr. 67. 1921. Moskau (russisch).
Neutra: Krankenvorstellung. Ges. d. Ärzte, Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1919. S. 1217.
Niemann und Lossen: Vierteljahrsschr. f. angew. Pharm. Bd. 9, S. 489. 1860.
Obersteiner: Cocainismus und Morphinismus. Wien. med. Wochenschr. 1888. Nr. 19.
Oppe: Cocainschnupfer. Ärztl. Sachverst.-Zeit. Bd. 29, S. 1. 1923.
Pfyl: Dopen. Berlin 1923.
Pilz: Über den Einfluß verschiedener Gifte auf die Totenstarre. Inaug.-Diss. Königsberg. 1901.

Popp: Über den Nachweis von Cocain und Novocain in Leichenteilen. Chemiker-Zeit. 1922. S. 1004.
Poulsson: Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Cocains. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 301. 1890.
— Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 2, S. 1, 103. 1921.
Pulay: Beobachtungen über Cocainmißbrauch. Med. Klinik 1922. S. 399.
Rehwald: Das internationale Opiumabkommen. Pharmazeut. Zeit. 1923. Nr. 42.
Rifatwachdani: Das Schicksal des Cocains und Ekgonins im Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 83. 1913.
Rost: Organische Gifte (Alkaloide usw.) in Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. (Kraus - Brugsch), Berlin 1923.
— Diskussionsbem. z. d. Vortr. v. Joël. Med. Klinik 1923. S. 257.
— Die narkotischen Genußmittel und der Mensch. Berl. Tagebl. 1921. Nr. 207.
Rossier: Zit. nach Vallon und Bessière: l. c. 140.
Ruprecht: Ungiftige Schleimhautanästhesie. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 45, S. 1329. 1911.
Saury: Du cocainisme. Ann. méd.-psychol. Tom. 9, p. 439. 1889.
— — Arch. de neurol. Bd. 20, S. 272. 1890.
Schabelitz: Experimente und Selbstbeobachtungen im Bromismus. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 28, S. 1. 1914.
Schilling: Cocainvergiftung und Gegengifte. Ärztl. Intelligenzblatt 1885. Nr. 52.
Schröder: Handb. d. Psychiatr. Abt. III. 1. Hälfte, S. 163.
Schroff: Vorläufige Mitteilung über Cocain. Schmidts Jahrb. Bd. 116, S. 299. 1862.
Schultze: Psychiatrie und Strafrechtsreform. Berlin 1922.
Seifert: Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel. Leipzig 1923.
Serko: Im Meskalinrausch. Jahrb. f. Psychiatr. u. Neurol. Bd. 31, S. 355. 1913.
Slayter: Ein Fall von Cocain-Vergiftung. Dtsch. Med. Zeit. 1888. S. 1117.
Smidt und Rank: Über die Bedeutung des Cocains bei der Morphiumentziehung. Berlin. klin. Wochenschr. 1885. S. 592.
Straub: Über Cocainismus. Frankfurt. Zeit. 1919. Nr. 462.
Tatum: A study of the action of cocaine. Journ. of pharmacol.a. exp. therapeut. Vol.16, p. 109. 1920.
Thomsen: Zur Kasuistik der kombinierten Morphin-Cocainpsychosen. Charité-Ann. Bd. 12, S. 404. 1887.
Tobias und Kroner: Zur Frage der Cocainidiosynkrasie. Berlin. klin. Wochenschr. 1918. S. 163.
Tschudi: Peru, Reiseskizzen aus den Jahren 1838—1842. St. Gallen 1846.
Tumass: Über die Wirkung des salzsauren Cocains auf die psychomotorischen Zentren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 107. 1887.
Ury: Über Cocainempfindlichkeit und deren Beziehung zur Adrenalinsekretion in den verschiedenen Phasen des weiblichen Geschlechtslebens. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 69, S. 621. 1911.
Vallon und Bessière: Les troubles mentaux d'origine cocainique. Encéphale 1914. p. 136.
Wallé: Aphoristische Mitteilungen über Gegengifte der Opiate mit besonderer Berücksichtigung des Cocains. Dtsch. Med. Zeit. 1885. 25.
Wiechowski: Über das Schicksal des Cocains und Atropins im Tierkörper. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 155. 1901.
Williams: Med. Record. Tom. 89. 1914. Zit. bei Friedländer: l. c.
Wohlgemuth: Über Glucuronsäurebildung beim Menschen. Berlin. klin. Wochenschr. 1904. S. 1084.
Zeemann: Über Verstärkung der Cocainwirkung durch hypertonische Traubenzuckerlösung. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 394.

Einleitung.

Der in Deutschland — wenn auch nicht so stark wie im Ausland — nach dem Kriege sich ausbreitende Cocainmißbrauch hat uns seit etwa zwei Jahren im krankenhausärztlichen Dienst wie auch privatim mit Cocainisten in Berührung gebracht, die von ihrer Leidenschaft befreit zu werden wünschten. Bei dem Mangel einer den heutigen Verhältnissen entsprechenden Literatur über diesen Gegenstand waren wir darauf angewiesen, uns aus eigener Anschauung ein Bild des gegenwärtigen Cocainismus zu verschaffen. Die Erfahrungen, die wir dabei gesammelt haben, sind in der vorliegenden Abhandlung zusammengefaßt.

Über die Methodik unserer Studien sei einleitend noch folgendes bemerkt: Der moderne Cocainismus ist keine rein klinische, sondern auch eine soziale Erscheinung. Deshalb konnten wir auf Beobachtungen außerhalb des Krankenhauses keinesfalls verzichten, ja wir haben sie sogar in großer Anzahl dort angestellt, wo sich das eigentliche Leben und Treiben dieser Cocainisten abspielt, aber auch deshalb, weil unter der Anstaltsentziehung wichtige Symptomenbilder rasch verschwinden, manche gar nicht erst zur Beobachtung kommen, ganz abgesehen davon, daß der Cocainist überhaupt nicht sehr häufig klinischer Patient ist. Sodann ist, wie noch gezeigt werden soll, die Unbefangenheit des Cocainisten eine fast unerläßliche Bedingung zum Eintritt der typischen Giftwirkung, auf deren vollständige Erfassung es uns ja zunächst ankommen mußte. Andererseits erschien uns zur richtigen Würdigung dieser Typen ihr Verhalten und Handeln gegenüber den vielfältigen Bedingungen ihres gewöhnlichen Lebens wesentlicher als innerhalb des Krankenhausmilieus. Indem uns so die Beobachteten mehr und mehr ihr Vertrauen schenkten und uns Einblick in ihre Lebensführung gestatteten, war es auch möglich, sie über längere Zeiträume zu verfolgen, als es für gewöhnlich der Anstaltsbeobachtung möglich ist.

Neben den eigenen Studien haben wir jedoch auch die früheren, aus der Zeit des kombinierten Morphincocainmißbrauches stammenden, verwertet und schließlich auch solche Erfahrungen herangezogen, die gelegentlich medizinaler Cocainanwendung entstanden sind, soweit sie für das Verständnis der körperlichen und psychischen Giftwirkung bei Cocainisten beitragen können.

Die Studien sind mit wenigen Ausnahmen in Berlin angestellt. Wir haben auch an dieser Stelle den Herren Professoren G. Klemperer, Hahn, E. Rost und Anselmino für Überlassung des klinischen Materials und wertvolle Ratschläge unseren verbindlichsten Dank abzustatten.

Pharmakologisches.

I.

Das Cocain ist ein Alkaloid der Cocapflanze, Erythroxylon coca (Lamarck), die in Peru, Bolivien, Columbia und Brasilien heimisch ist und von der es Kulturen in Westindien, Ceylon, Java, Sansibar, Australien und Kamerun gibt. Verwandte Arten kommen noch in anderen Ländern Südamerikas sowie in Mexiko vor.

Erythroxylon coca ist ein etwa $1^1/_2$ m hoher Strauch, dessen rasch und sorgfältig getrocknete Blätter das Alkaloid enthalten. Alle 12—14 Monate findet die Ernte durch Entblätterung der Pflanzen statt, in günstigsten Landstrichen sogar dreimal jährlich, wenn

auch nicht ohne Schaden für die Kulturen. Nach 8—10 Jahren werden die Sträucher durch neugepflanzte ersetzt, da die Blätter von alten Sträuchern fabrikatorisch nicht geschätzt werden. Nach 3 Jahren tragen diese neuen Kulturen die erste Ernte. Der Alkaloidgehalt der Blätter ist unbeständig; er ist bei den verschiedenen Sorten verschieden und richtet sich im übrigen nach dem Alter der Blätter, deren jüngere mit einem Gehalt bis zu 2,5% am reichsten sind, während ältere zwischen 0,7 und 1,75% schwanken (Hager).

Außer dem Cocain, dem einzigen krystallisierenden Alkaloid der Blätter, kommen eine Anzahl sogenannter Nebenalkaloide in ihnen vor, wie Cocamin, Isococamin, Cynnamylcocain, Isatropylcocain und einige andere. Aus den Blättern wird bereits in Südamerika das Rohcocain dargestellt und dieses zur weiteren Verarbeitung exportiert. Dieses Rohcocain, das etwa 90% Cocain enthält und unmittelbar mißbräuchlich benutzt werden kann, wird in Deutschland nicht eingeführt, sondern Cocablätter javanischer Herkunft.

Das Cocain, eine weiße krystallisierende Substanz mit dem Schmelzpunkt von 93° und einer sehr geringen Löslichkeit in Wasser, besitzt die Bruttoformel $C_{17}H_{21}NO_4$. Das gewöhnliche Cocain ist linksdrehend; ein künstlich herstellbares, isomeres, rechtsdrehendes Cocain unterscheidet sich physiologisch dadurch, daß es die Anästhesie rascher eintreten, aber auch nur kürzere Zeit anhalten läßt. Durch Behandlung mit Alkalien oder Säuren zerfällt Cocain in Ekgonin, Benzoesäure und Methylalkohol:

$$C_{17}H_{21}NO_4 + 2H_2O \rightarrow \underset{\text{Ekgonin}}{C_9H_{15}NO_3} + \underset{\text{Benzoesäure}}{C_6H_5 . COOH} + \underset{\text{Methylalkohol}}{CH_3OH}$$

Durch die Erkenntnis der Ekgoninstruktur durch Willstätter (1898) ist auch der Aufbau des Cocains aufgeklärt worden:

```
                      /COOH
H2C — CH  —  C—H
 |      |      \     /H
 |    N(CH3)   )C<
 |      |      /     \HO
H2C — CH  —  CH2
      Ekgonin.
```

Das Ekgonin ist chemisch eng verwandt mit dem bei Zersetzung von Atropin auftretenden Tropin; es ist Tropincarbonsäure. Durch Benzoylisierung in der Hydroxylgruppe und Veresterung der Carboxylgruppe durch Methylalkohol entsteht Cocain:

```
                 COOCH3
H2C — CH — C<
 |      |     \ H
 |    N(CH3)  )C<H
 |      |     /   \O . COC6H5
H2C — CH — CH2
      Cocain.
```

Das Cocain ist also ein Benzoylekgoninmethylester.

Die Möglichkeit, das Ekgonin zum Cocain zu vervollständigen, hat ein zweifaches Interesse. Zunächst ein praktisches. Da nämlich die erwähnten Nebenalkaloide der Cocapflanze zum Teil Ekgoninderivate darstellen, so kann man von ihnen über das Ekgonin, z. B. durch Behandlung des salzsauren Ekgonins mit Benzoesäureanhydrid und von dem so entstehenden Benzoylekgonin durch Verestern der Carboxylgruppe mit Methylalkohol halbsynthetisch zum Cocain gelangen. Dadurch wird natürlich die Ausbeute über die ursprünglich in den Blättern enthaltene Cocainmenge erheblich vergrößert. Sodann ist aber auch die Cocainsynthese für die theoretische Fragestellung über die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und Wirksamkeit von großer Bedeutung. Indem man durch Abspaltung der Benzoylgruppe Ekgoninmethylester, durch Abspaltung der Methylgruppe Benzoylekgonin herstellen, durch Abspaltung beider Gruppen zum Ekgonin zurückgelangen kann, indem man weiter sowohl in der Hydroxyl- wie in der Carboxylgruppe des Ekgonins anderweitige Körper einsetzen kann, wurden wichtige, über den besonderen Fall des Cocains herausgehende allgemeine Erkenntnisse vermittelt.

Paul Ehrlich hat gezeigt, daß das Cocain bei Mäusen eine eigentümliche vacuoläre Leberdegeneration mit Anämie, Glykogenschwund und Fettinfiltration hervorruft, wie er sie bei keiner anderen Vergiftungsform gesehen hatte. Bei der weiteren Untersuchung, ob für diese konstante Wirkung der ganze Komplex des Cocainmoleküls notwendig sei, stellte sich heraus, daß weder Benzoyl- noch Methylekgonin die für das Cocain spezifischen

Leberveränderungen bewirkten. Die weitere Frage, welche Bedeutung der Substitution der Carboxylgruppe und des Hydroxyls zukomme, wurde mit künstlich hergestellten Cocainen so aufgeklärt, daß die Substitution der ersteren ohne Änderung der Cocainwirkung vorgenommen werden konnte. Bei Ersetzung des Benzoylrestes durch andere Säureradikale zeigte sich nun, daß trotz mangelnder oder mangelhafter Anästhesierungsfähigkeit die typischen pathologischen Leberveränderungen auch hier zu finden waren, so daß also diese ein umfassenderes Kriterium der Cocainreihe darstellen als die anästhetische Funktion, wobei die Art der Substitution weniger bedeutungsvoll als die Vollständigkeit des Substituts sein soll. Die grundlegenden Untersuchungsergebnisse Ehrlichs sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt:

Substanz	Anästhesierungsvermögen	Für das Cocain typische Leberveränderungen
Benzoylekgoninmethylester	+	+
Benzoylekgonin	—	—
Methylekgonin	—	—
Chlorhydrat des Cocoisobutylins . . .	+	—
Isatropylcocain	—	+
Phenylacetylekgoninjodhydrat	(+)	+
Valerylcocainjodhydrat	—	+
Phthalyldiekgoninjodhydrat	—	+

Die Benzoylgruppe ist dagegen nach den Untersuchungen von Filehne als anästhesierendes Moment im Cocain wichtig. Ja, es hat sich in Verfolgung dieser Annahme gezeigt, daß Benzoylierung anderer Substanzen, z. B. des Morphins und des Chinins diesen einen anästhesierenden Effekt, allerdings geringeren Grades, verleiht, und von Einhorn wurde darauf hingewiesen, daß auch anderen basischen Estern der Benzoesäure, wenn auch nicht ohne vorangehende Gewebsreizung, die Fähigkeit zur örtlichen Betäubung zukommt. Eliminiert man aus dem Cocain die beim Stickstoff stehende Methylgruppe, allgemeiner: die Alkylgruppe, so erhält man die Norcocaine, die besonders stark anästhetisch wirken, aber toxischer als das Cocain sind.

Faßt man die Ergebnisse der hier nur kurz referierten Untersuchungen zusammen, so gehören nach S. Fränkel für das Zustandekommen einer typischen cocainartigen Wirkung drei Bedingungen zusammen: 1. das Ekgoninmolekül oder ein ähnliches (wie z. B. das Tropin), 2. der Eintritt eines aromatischen Restes, besonders der Benzoylgruppe ans Hydroxyl (andere aromatische Säureradikale bewirken Herabsetzung, aliphatische Aufhebung des anästhesierenden Effektes), 3. Veresterung einer etwa vorhandenen Carboxylgruppe, wodurch die sauren Eigenschaften des Ekgonins verdeckt werden, wie dies beim Cocain durch Methylalkohol geschieht, ebensogut aber auch durch andere Radikale der aliphatischen Alkohole, nicht durch aromatische Verbindungen, bewirkt werden kann (Cocäthylin, Cocapropylin, Cocaisopropylin, Cocaisobutylin).

Pharmakologische Untersuchungen über die Stereoisomerie der Cocaine wurden von Gottlieb vorgenommen. In praktischer Beziehung ist das wichtigste Ergebnis die Feststellung, daß die rechtsdrehende Pseudo-Verbindung nur etwa halb so giftig auf das Nervensystem wirkt, als Leitungsanaestheticum, aber doppelt so wirksam ist. Es gleicht demgemäß das d-ψ-Cocain in seinem Verhalten eher einem verstärkten Novocain als dem Blätter-Cocain (linksdrehende Normalverbindung).

Ob die Bedingungen zum Zustandekommen der uns hier besonders interessierenden psychischen Wirkungen mit den für die lokale Betäubungsfunktion notwendigen zusammenfallen, ist bislang nicht untersucht worden. Eine andere,

ebenso unentschiedene Frage ist die, ob die Vergiftungserscheinungen bei der Droge und dem isolierten Alkaloid die nämlichen sind.

Die beim Studium der Cocainstruktur gewonnenen Ergebnisse fanden bald zur synthetischen Bereitung der Cocainersatzmittel auch ihre praktische Anwendung. Durch Verbindung von Benzoe- und Oxybenzoesäurederivaten mit der Amidogruppe gelangte man zu den Präparaten vom Typ des Orthoforms und Anästhesins, durch Veresterung der Aminoalkohole mit der Amidobenzoesäure zum Novocain, weiter zum Stovain, Alypin und β-Eucain. Alle diese Ersatzmittel sind im Gegensatz zum Cocain sterilisierbar, billiger und weniger giftig, aber auch weniger anästhesierend. Nach Marshall ist bei intravenöser Injektion beim Kaninchen unter Zugrundelegung der Giftigkeit von Cocain = 1,0, die des Alypins = 0,9, des Stovains 0,55, des β-Eucains 0,4, des Novocains 0,3. Das Novocain wirkt dreimal schwächer anästhesierend als das Cocain.

Medikamentös wurde früher das Cocablatt selbst verwendet. In der amerikanischen, englischen, französischen, schweizerischen und italienischen Pharmakopöe finden sich noch heute Anweisungen zur Bereitung von Cocafluidextrakt, Cocatinktur und Cocawein. Seit der Reindarstellung des Alkaloids ist fast nur dieses, und zwar zur Erhöhung seiner Löslichkeit als Cocainsalz angewendet worden. Von den vielfach hergestellten Salzen seien das in einigen ausländischen Pharmakopöen vorkommende Cocainsalicylat, das Sulfat, Nitrat, Lactat, Citrat, Stearinat, Benzoat angeführt; praktische Bedeutung kommt heute jedoch nur dem salzsauren Salze zu, als der fast durchgängigen medizinalen Anwendungsform.

Cocainhydrochlorid stellt nach Angabe des Deutschen Arzneibuches ansehnliche, farblose, durchscheinende, geruchlose Krystalle dar, die in Wasser und Weingeist leicht löslich sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 183°. Die Lösungen verändern Lackmuspapier nicht, schmecken bitter und rufen auf der Zunge eine vorübergehende Unempfindlichkeit hervor. Cocainhydrochlorid ist zu 0,75 Teilen in 1 Teil kalten Wassers löslich. Sein Molekulargewicht beträgt 339,65. Es enthält 89,25% der freien Base. Wäßrige Lösungen zersetzen sich allmählich, und zwar um so schneller, je dünner sie sind, ebenso wirkt Siedehitze, weshalb ein Sterilisieren von Cocainlösungen nicht möglich ist. Andererseits, sich selbst überlassen, schimmeln derartige Lösungen ziemlich leicht. Die einzelne innerliche Höchstgabe beträgt nach fast allen Pharmakopöen 0,05 g (dagegen nach der schweizerischen und russischen 0,03), die größte Tagesgabe 0,15 (dagegen für die Schweiz 0,06, für Rußland 0,12).

Wichtig ist für praktisch-diagnostische Zwecke die Kenntnis einiger Identitäts- und Reinheitsreaktionen, die wir dem deutschen Arzneibuch entnehmen. Zunächst kann der Schmelzpunkt bestimmt werden, wobei aber auf langsames Erwärmen zu achten ist. Schnelle Wärmezufuhr kann den Schmelzpunkt auf über 200° heraufsetzen (nach Herzog und Hanner). Der Schmelzpunkt des bei der Prüfung differentialdiagnostisch oft in Betracht kommenden Novocains liegt bei 156°. Sodann kann als einfache Prüfung auf Cocain die Verbrennung dienen, die weniger als 0,1% (also praktisch gar keinen) Rückstand hinterlassen soll, was aber auch für Novocain gilt. In der wäßrigen, mit Salzsäure angesäuerten Lösung ruft Quecksilberchloridlösung einen weißen, Jodlösung einen braunen, Kalilauge einen weißen, in Alkohol und in Äther leicht löslichen Niederschlag hervor. Wird eine Lösung von 0,05 g Cocainhydrochlorid in 5 ccm Wasser mit 5 Tropfen Chromsäurelösung versetzt, so entsteht durch jeden Tropfen ein gelber Niederschlag, der sich jedoch beim Umschwenken der Mischung wieder löst. Auf Zusatz von 1 ccm Salzsäure findet eine dauernde Ausscheidung des gelben Niederschlages statt (Cocainchromat). Wird 0,1 g Cocainhydrochlorid mit 1 ccm Schwefelsäure auf 100° erwärmt und vorsichtig 2 ccm Wasser zugesetzt, so entsteht der Geruch von Benzoesäuremethylester, der sich aus einem Teil des zunächst frei vorhandenen Methylalkohols und der Benzoesäure bildet. Die beim Erkalten sich abscheidenden Benzoesäurekrystalle sind in Alkohol löslich. Wird eine Lösung

von 0,05 g Cocainhydrochlorid in 2 ccm Wasser mit 2 Tropfen einer 1 %igen Kaliumpermanganatlösung versetzt, so scheiden sich violett gefärbte Krystalle ab, die aus Cocainpermanganat bestehen. Eine ohne Schütteln vorsichtig hergestellte Mischung von 0,1 g Cocainhydrochlorid in 80 ccm Wasser mit 2 ccm Ammoniak (1 Teil Ammoniak auf 9 Teile Wasser) darf bei ruhigem Stehen im sorgfältig gereinigten Glas keinerlei Trübung zeigen. Bei Reiben der Wandung mit einem Glasstab treten Cocainkrystalle auf. Dieser Versuch ist wichtig zur Prüfung auf fremde Cocabasen, vor allem auf Isatropylcocain. Ein sehr praktisches, aber auch für Novocain geltendes Reagens ist Cobaltnitrat. Verreibt man es in Substanz mit Cocainkrystallen, so färben sich diese intensiv blau. — Löst man 0,1 g Cocainhydrochlorid in 3 ccm Wasser unter Zufügung von 3 Tropfen verdünnter Schwefelsäure und setzt 3 Tropfen einer Kaliumpermanganatlösung hinzu, so ergibt sich eine violette Färbung, die bei Ausschluß von Staub innerhalb einer halben Stunde keine Abnahme zeigen darf. Novocain hingegen wird sofort oxydiert und führt eine Entfärbung herbei. Gegen Novocain kann als weitere Unterscheidung die Diazoreaktion gelten, die wegen der dort anwesenden Aminogruppe positiv ausfällt. Man versetzt hierzu eine Lösung von 0,1 g der fraglichen Substanz in 5 ccm Wasser mit 2 Tropfen Salzsäure, darauf mit 2 Tropfen Natriumnitritlösung und trägt dieses Gemisch in eine Lösung ein von 0,2 g β-Naphthol in 1 ccm Natronlauge und 9 ccm Wasser. Durch das Natriumnitrit wird eine anwesende Aminogruppe diazotiert und die Diazoniumverbindung durch β-Naphthol zu einem scharlachroten Farbstoff gekuppelt. Bei Anstellung der Reaktion mit Cocainhydrochlorid ergibt sich eine gelblich-grünliche Färbung.

II.

Im allgemeinsten Sinne ist Cocain für niedere Lebewesen ein Protoplasmagift, welches zunächst erregend oder erregbarkeitssteigernd, dann lähmend wirkt[1]).

Je höher man in der Tierreihe aufsteigt, um so spezifischer erweist sich das Cocain als ein Nervengift, und zwar sowohl für den Zentralapparat, als auch für die peripheren Nerven und den Endapparat. Für das Zustandekommen und die Intensität der Gesamtwirkung ist der Grad der hydrolytischen Spaltung von Bedeutung, da ja nur die Base wirksam ist, sodann auch der Umstand, daß das Cocain durch gleichzeitige Anämisierung des Applikationsbezirkes seinen Übergang in die allgemeine Zirkulation selber hemmt. Durch Adrenalin wird eine noch längere Fixation erreicht, der anästhetische, aber auch der motorische Lähmungseffekt verstärkt. Die Konzentration der Cocainlösung ist insofern bedeutungsvoll, als bei gleicher Gesamtmenge dünnere Lösungen weniger giftig als konzentriertere sind. Bei der Bildung von Hautquaddeln liegt bei einer Verdünnung von etwa 1 : 20000 seine Wirksamkeitsgrenze. Nach Goldscheiders Untersuchungen über den Einfluß des Cocains auf den Hautsinnesapparat schwindet zunächst das Kitzelgefühl, dann der Temperatursinn, dann das Schmerzgefühl, schließlich der Tast- und Drucksinn, wobei der Lähmung wahrscheinlich eine anfängliche Erregbarkeitssteigerung der Nervenendigungen vorangeht. Im Gegensatz zu der für Cocain undurchdringlichen Haut der höheren Tiere wird die schleimhautähnliche Froschhaut durch 2 %ige Lösungen absolut gefühllos. In gemischten Nerven (z. B. im N. ischiadicus des Frosches) wird zunächst die sensible Leitung, später die motorische unterbrochen, wobei es auch hier zu einer kurz dauernden Erregbarkeitserhöhung kommt. Verschiedene Faserarten und Faserrichtungen, vasoconstrictorische und vasodilatatorische Nerven

---

[1]) Wir folgen hier im wesentlichen der Darstellung von Poulsson im Handbuch der experimentellen Pharmakologie, soweit sie für unsere späteren Erörterungen von Bedeutung ist. Die wichtigsten tierexperimentellen Arbeiten stammen von Anrep, Mosso, Kobert, Tumass, Poulsson und Grode.

können ein verschiedenes Verhalten zeigen. Durch Unterbrechung der zentripetal in den sensiblen Fasern, zentrifugal in den vasomotorischen Fasern verlaufenden Reflexbahnen wirkt Cocain wie alle Lokalanaesthetica entzündungshemmend. Die gleiche Reihenfolge im Eintritt der Lähmung für die differenten Gefühlsarten tritt bei der lumbalen Anästhesie in die Erscheinung. Druckgefühl schwindet später als Schmerz; Schmerz wird als Druck empfunden. Gelegentliche Parästhesien unmittelbar nach der Injektion sprechen für initiale Erregung.

Auch die einzelnen Geschmacksempfindungen schwinden in bestimmter Reihenfolge: 1. für bitter, 2. für süß, 3. für salzig, 4. für sauer. Vor der Geschmackslähmung verschwindet an der Zunge die Schmerzempfindung, und ganz zum Schluß erst die Berührungsempfindung.

Die initiale Erregbarkeitssteigerung durch Cocain läßt sich besonders gut beim Geruchsinn verfolgen, indem der Anosmie eine Hyperaesthesia olfactoria vorangehen kann.

Am Auge bewirken einige Tropfen einer 2—3%igen Cocainlösung zunächst leichtes Brennen, dann Gefühl von Trockenheit, nach etwa 5 Minuten Anästhesie, an welcher die Iris nicht vollkommen teilnimmt. Die conjunctivalen Gefäße werden erheblich verengert, die Netzhautgefäße werden jedoch nur bei resorptiver Vergiftung deutlich blaß. 5—10 Minuten nach der Einträufelung kommt es zu Pupillenerweiterung, die in der nächsten halben Stunde zunimmt, bereits nach einer Stunde zurückgeht und niemals maximal ist; die Pupille kann sich auf Atropin noch mehr erweitern, andererseits sich auf Licht, Konvergenz, Akkommodation, Pilocarpin, Physostigmin und Muscarin verengen. Die kleinste wirksame Dosis für Mydriasis bei subcutaner Applikation beträgt 0,03 g. Gleichzeitig mit der Mydriasis kommt es zur Protrusion des Bulbus und zur Erweiterung der Lidspalte. Diese drei Veränderungen kommen bei Exstirpation des obersten Halsganglions nicht zustande. Am Hunde- und Katzenauge können durch Cocain Hemmungen in der Empfindlichkeit des dilatatorischen Apparates beseitigt werden, so daß sonst unwirksame intravenöse Adrenalingaben nunmehr wirksam werden. Cocain wäre demnach auch hier als Anaestheticum und nicht als Reizmittel aufzufassen.

Die Akkommodationsfähigkeit ist nach Cocaineinträufelung oft eingeschränkt, der Nahepunkt etwas heraus-, der Fernpunkt etwas hereingerückt. Vereinzelt kommt es zu Diplopie und Nystagmus.

Am Zentralnervensystem bewirkt Cocain bei direkter Applikation aufs Gehirn (Hunde) in wenigen Minuten heftige Vergiftung mit epileptiformen Anfällen. Bei direkter Pinselung der psychomotorischen Zentren mit 0,005%iger Lösung (Tumass) erfolgt Herabsetzung der Erregbarkeit, so daß epileptiforme Anfälle erst durch stärkeren elektrischen Strom ausgelöst werden können als normalerweise. Nach Pinselung des Gehirns und der Medulla oblongata mit 1%iger Lösung wurde Kontraktion der Splanchnicusgefäße, nach Applikation von Cocainkrystallen Lähmung der vasomotorischen Zentren beobachtet. Bei resorptiver Vergiftung fehlen diese durch hohe Temperaturen begünstigten Krämpfe nach Abtragung der Großhirnrinde (Feinberg), wie auch bei neugeborenen Tieren mit noch unentwickelter Rinde. Dagegen kommen auch unter diesen Bedingungen Pendelbewegungen und cerebellare Gleichgewichtsstörungen zustande. Das Labyrinth wird im Sinne der Exstirpation beeinflußt.

Bei Kaltblütern sind Exzitation und Krämpfe weniger ausgesprochen, Lähmungseffekte überwiegend. Dementsprechend sterben höhere cocainvergiftete Tiere entweder an allgemeiner Erschöpfung im Anschluß an Konvulsionen oder infolge von Kreislauf- und Atemlähmung, niedere Tiere bei stärkeren Dosen an rasch eintretender totaler Lähmung. Überstehen sie derartige Dosen, so kann es bei ihnen nach Ausscheidung oder Zerstörung der Hauptmenge zu Exzitation und schwachen Krämpfen kommen. Je höher in der Tierreihe, um so ausgesprochener die psychische Alteration. Nach Kunkel ist auch hier die Erregung nur eine scheinbare, der durch Cocain bedingte Hemmungsfortfall das Entscheidende. Aber auch schon bei Fröschen ist ein, wenngleich kurzes Stadium der motorischen Erregung, welches dem Krampfstadium vorangeht, zu registrieren, wenn die Dosen mittelgroß sind (1—2 mg). Bei Kaninchen (bei Dosen von 15—20 mg pro Kilogramm) kommt es zu ausgeprägtem Bewegungsdrang. Bemerkenswerterweise können sich die Tiere nach einer Viertelstunde beruhigen, geraten dann aufs neue in Erregung, und dieser Wechsel kann sich mehrfach wiederholen. Nach 1—2 Stunden kehren sie zur Norm zurück. Bei schwereren Graden der akuten Vergiftung kommt es zu Tremor, Kaubewegungen, Zuckungen der Extremitäten. Die Kaubewegungen scheinen etwas sehr Typisches zu sein. Bei Ratten hat man die Cocainwirkung auch durch Untersuchung ihres Verhaltens im kreisförmigen Irrgarten festgestellt. Es zeigte sich, daß kleine Gaben auf findige Ratten keine Wirkung ausübten, während größere Dosen den Irrweg verlängerten. Hunde werden psychisch durch Cocain ganz besonders alteriert und sind empfindlicher als Meerschweinchen und Kaninchen. Dosen von 2—5 mg pro Kilogramm versetzten sie in Erregung, die sich in Bellen und Umherlaufen kundgibt, 10 mg machen bereits eine starke Exzitation, anscheinend einen frohen Rausch mit unwiderstehlichem Bewegungsdrang, Tanzen auf den Hinterbeinen usw. 20 mg verursachen momentan starke Aufregung, die sich offenbar zu ängstigenden Halluzinationen steigert, indem die Tiere in die Luft schnappen, heulen, zittern und sich verstecken. Sie zeigen dabei starke Gleichgewichtsstörung. Pferde werden auf 5 mg pro Kilogramm unruhig, schreckhaft und bekommen bei noch stärkeren Dosen tobsuchtsähnliche Anfälle mit Schlagen und Beißen. Kleine Affen werden nach 30 mg (Gesamtdosis) unruhig, schwindlig und bekommen nach etwa 5 Minuten durch Schreien eingeleitete epileptiforme Anfälle, die durch Chloralhydrat unterdrückt, durch Morphin gesteigert werden.

Die Cocainkrämpfe hören beim Kaninchen nach Chloroforminhalation auf. Umgekehrt kann durch große Cocaindosen ein tief narkotisiertes Tier geweckt, beinahe stillstehende Atmung in Gang gebracht, der Blutdruck gehoben werden. Bei vorangehender subduraler Lumbalinjektion von Cocain hat eine sonst krampferzeugende Strychnindosis nur geringe Wirkung, wie auch eine vorausgeschickte Strychnindosis durch Cocain aufgehoben oder abgeschwächt werden kann. (Man hat Cocain als Antagonist bei Chloroformvergiftung vorgeschlagen.)

Ob im Blut kreisendes Cocain periphere Anästhesie erzeugen kann, wird wegen der zumeist zu starken Verdünnung bestritten. Die oft beobachtete sogenannte Totalanästhesie wird demnach als Ausdruck zentraler Empfindungslähmung aufgefaßt. Jedenfalls ist es möglich, durch subcutane Dosen von 0,01 g Cocain die Abdominalorgane anästhetisch und durch Injektion von Cocain in eine Mesenterialvene das ganze Tier analgetisch zu machen.

Auf die Arterien wirkt Cocain im Sinne einer schnell eintretenden Kontraktion, was besonders bei den Schleimhäuten, aber auch an der Haut gut verfolgbar ist. Später folgt Gefäßerweiterung. Daß auch bei den Gefäßwirkungen Dosierungsfragen für den endgültigen Effekt ausschlaggebend sind, läßt sich an der Froschzunge veranschaulichen, bei welcher dünne Lösungen (1 : 20 000 bis 1 : 1000) kurzdauernde Gefäßverengerungen, stärkere ausgesprochene Dilatation hervorrufen. Die Hirnarterien werden bei Hunden inkonstant beeinflußt. Die Gefäßverengerung wird von einigen Autoren analog der Pupillenwirkung des Cocains als Sensibilisierung für das vorher nur latent wirksame Adrenalin aufgefaßt (Fröhlich und Loewi), wofür auch das gegensätzliche Verhalten isolierter Organe spricht, bei denen ja das Adrenalin fehlt und die in der Regel mit Dilatation reagieren.

Wirkung am Herzen. Das Froschherz verhält sich bei Auftropfen einer 1%igen Lösung wie auch bei intramuskulärer Injektion ähnlich wie bei Digitalis, indem die diastolische Erweiterung zunächst weniger vollständig ist, nach 3—5 Kontraktionen bei weiterschlagenden Vorhöfen eine Pause eintritt und schließlich systolischer Ventrikelstillstand erfolgt. Am isolierten Säugetierherzen (nach Langendorff - Gottlieb - Magnus) macht Cocain in einer Verdünnung von 1 : 100 000 stärkere, aber langsamere Kontraktionen, bei Verdünnung von 2 : 100 000 kräftigere Herztätigkeit bei verlangsamtem Puls und Abnahme der Systolenhöhe, bei weiterer zunehmender Konzentration erfolgt Kleinerwerden des Pulses und schließlich (bei 30—50 : 100 000) diastolischer Stillstand. Bei Säugern bewirken große Cocaindosen sofortiges Fallen des Blutdruckes und Tod, kleine Dosen bedeutende, langanhaltende Hypertonie — wahrscheinlich durch Erregung des Gefäßnervenzentrums — und Tachykardie, welche als Acceleransreizung aufgefaßt wird. Tachykardie und Hypertonie brauchen nicht parallel zu gehen. Bei Hunden sieht man bisweilen sogar Herabsetzung des Pulses bei gleichzeitig erhöhtem Blutdruck. Elektrische Reizung des Halssympathicus nach Cocainsensibilisierung steigert den Blutdruck höher als im Kontrollversuch (Tatum).

Atmungsorgane. Cocain macht zunächst Tachypnoe bei unveränderter Inspiration, so daß das Minutenvolumen wächst. Später wird die Inspiration oberflächlicher, es kommt zu Cheyne - Stokesschem Atemtyp und schließlich zu inspiratorischem Stillstand. Am isolierten Präparat setzt Cocain den Tonus der Bronchialmuskulatur herab und ebenso bei intravenösen Gaben den durch Peptoninjektion hervorgerufenen Bronchialmuskelkrampf des Meerschweinchens.

Vegetatives System und Drüsen. Nach großen Dosen werden lebhafte Magenbewegungen beobachtet, später herabgesetzte Motilität. (Nach Helmzing erfolgt bei Katzen auch eine Ausscheidung des Cocains durch die Magenschleimhaut.) Der Dünndarm wird bei Kaninchen und Hund durch kleine Gaben erregt, durch größere gelähmt. Entsprechendes Verhalten ist bei anderen Organen mit glatter Muskulatur beobachtet worden, z. B. bei den Genitalien. Auf sekretorischem Gebiete wurde beim Hunde Salivation festgestellt; am Pankreas, an der Leber und Niere kam es zu keiner deutlichen Wirkung. Noch wechselnder sind die beim Menschen gemachten Beobachtungen. Die Leberveränderungen der Mäuse wurden schon früher erwähnt (vgl. S. 995).

Die Leistung der Skelettmuskulatur verbessert sich im allgemeinen nach innerlichen Gaben von etwa 0,1 g. Besonders beim ermüdeten Muskel wird die willkürliche Arbeit erheblich, die durch elektrische Reizung nur wenig befördert, d. h. der Einfluß ist überwiegend zentraler Natur (Mosso). Größere Cocaindosen setzen natürliche wie auch elektrisch ausgelöste Arbeit auf die Hälfte der Norm herab. Nach Frank und Katz hebt Cocain den tonischen Zustand des Muskels auf, d. h. das Sarkoplasma geht in einen mehr flüssigen Zustand über, dem die plastische Bildsamkeit fehlt.

Stoffwechsel. Versuche an hungernden Tieren ergaben keinen Unterschied der mit Cocain behandelten zu den Kontrollen. Bei größeren Dosen starben die cocainisierten Hungertiere zuerst. Ebenso sind auch nach neueren Untersuchungen beim Hunde Dosen von 10 mg Cocain pro Kilogramm Tier ohne Einfluß auf Stickstoffumsatz und Fettausnutzung. 15 mg verringerten die Fettausnutzung, machten die Stickstoffbilanz negativ und riefen Gewichtsverlust hervor. Nach großen Cocaindosen kommt es zur Glykosurie. Bei phlorizindiabetischen Hunden wird die Zucker- und (nach Fleischer) auch die Harnstoff- und Phosphorsäureausscheidung und bei hungernden die Acetonausscheidung herabgesetzt. Bei Fröschen, Kaninchen und Hunden erscheint vermehrte Milchsäure im Harn.

Wärmehaushalt. Temperaturerhöhung nach Cocain zeigen vor allem Hunde (3—5°). Bei Pferden und Kühen steigt die Temperatur bis um 3°, bei Kaninchen und Katzen um

1—2°. Die Temperaturerhöhung tritt unabhängig von Krämpfen auch bei curarisierten Tieren auf. Umgekehrt begünstigen aber hohe Temperaturen den Eintritt von Krämpfen. Die als Sympathicuswirkung aufzufassende Hyperthermie, die durch vermehrte Wärmeproduktion bei vielleicht etwas verminderter Wärmeabgabe zustande kommt, kann durch Narkotica der Fettreihe herabgesetzt werden, während Antipyrin ohne Einfluß ist. Nach Isenschmid steigert Cocain die Temperatur der Kaninchen auch nach Ausschaltung der Wärmeregulationszentren.

Auf das Blut wirkt Cocain in vitro hämolytisch, jedoch erst in so hohen Konzentrationen, wie sie im lebenden Organismus nicht vorkommen. Cocainvorstufen haben nur geringe oder gar keine Wirkung.

Über das Schicksal des Cocains im Organismus und über die Gewöhnung wird im Zusammenhang eines späteren Abschnittes berichtet (vgl. S. 1059).

Geschichte des Cocainismus.

Die Geschichte der Cocablätter und des Cocains hat sich in einem merkwürdigen Kreislauf bewegt. Als Rausch- und Reizstoff entdeckt, blieb jahrhundertelang ihre therapeutische Verwendbarkeit verborgen. Mit der Erkennung einer neuen Eigenschaft, seiner örtlichen Betäubungsfähigkeit, trat das Cocain in die Medizin ein, und sein ursprüngliches Wesen, Hirngift zu sein, wurde jetzt zur störenden und gefürchteten Nebenwirkung, die bekanntlich zu seiner Verdrängung durch eine große Reihe synthetischer Präparate beitrug, nach einer Zeit, die an sich kurz war, aber doch hinreichte, um sich in einer neuen Umgebung als Genußgift aufs neue durchzusetzen und sich als solches neben den verbleibenden therapeutischen Indikationen zu behaupten.

Als Pizarro und die Seinen im Jahre 1532 Südamerika eroberten, lernten sie einen Strauch, Erythroxylon coca, kennen, dessen Blätter, die sie kauten, bei den Eingeborenen als allgemein verbreitetes Genußmittel in hohem Ansehen standen und der, wie fast alle Rauschgifte, mit vielen Sagen und Sitten des religiösen und staatlichen Lebens der Inkas aufs engste verknüpft war. Er wurde als ein Geschenk der Götter gepriesen, und es hieß von ihm, daß er die Hungrigen sättige, den Müden und Erschöpften neue Kräfte verleihe und die Unglücklichen ihren Kummer vergessen lasse. Mit Coca im Munde verrichtete man Gebete, den Toten gab man sie mit ins Grab, den Göttern brachte man sie als Rauchopfer dar, Grubenarbeiter warfen ihre ausgekauten Cocablätter gegen die harten Metalladern, die sie dadurch leichter bearbeiten zu können glaubten. Die Liebesgötter wurden mit Cocablättern in der Hand dargestellt und damit wohl die sexuell stimulierende Wirkung der Blätter zum Ausdruck gebracht.

Immer wieder haben Reisende über die erstaunliche Wirksamkeit der Cocapflanze berichtet, die die Indianer befähigte, beschwerliche Märsche im Gebirge mit Gepäck, weite Schnelläufe als Depeschenträger, mühseligste Arbeiten fast ohne Nahrung und Schlaf zu vollbringen. Man lernte Leute kennen, die diesen Gebrauch in einem landesüblich als maßvoll angesehenen Umfang betrieben und die in kleinen Mengen während der Arbeitspausen oder in größeren bei festlichen Anlässen die Blätter kauten, wenn sie ihrer zu besonderen Leistungen bedurften, andere wieder, die ihrem regelmäßigen Genuß leidenschaftlich frönten. Dabei wurde die Droge nicht allein gekaut, sondern fast immer in Mischung mit anderen Bestandteilen, z. B. mit Kalk, mit Tabak oder mit der Asche dürrer Chenopodiumzweige, Llipta oder Llucta genannt, was vielleicht zur Erhöhung der Löslichkeit der wirksamen Alkaloide, vielleicht auch zur

Verhüllung des bitteren Geschmackes oder auch zur Anregung des Speichelflusses dienen sollte. Trugen die mäßigen Cocakauer, die etwa 30—40 g Blätter täglich, entsprechend einem Cocaingehalt von etwa 0,2 g zu sich nahmen, keine merklichen Gesundheitsschädigungen davon, so gerieten jene anderen Coqueros, die auf 300—400 g Blätter täglich kamen, in einen ersichtlichen körperlichen Verfall, wurden als ikterisch und abgezehrt geschildert, mit halonierten, glanzlosen Augen, stumpfem Gesichtsausdruck, apathischem, manchmal verworrenem Wesen, nicht selten der Verblödung anheimfallend. Sehr anschaulich beschreibt Tschudi, wie sich diese Coqueros in den Ruinen der Wohnungen ihrer Vorfahren verbergen und sich dort tagelang dem leidenschaftlichen Genuß hingeben. „Dort hat ihre aufgeregte Phantasie die wunderbarsten Visionen, bald in unbeschreiblich schönen und wonnigen Gestalten, bald aber in grauenhaften Bildern." „Durch welche Bedingungen eigentlich der Coquero in seinen normalen Zustand zurückkehre, habe ich nie recht in Erfahrung bringen können, es scheint aber, daß weniger das Bedürfnis nach Schlaf oder natürlicher Nahrung als der Mangel an Coca diesem tagelangen Rausch ein Ende setze."

Bald wurde den Eroberern und später den Forschungsreisenden die Droge auch aus eigenen Versuchen bekannt. Moréno y Maiz z. B. (zit. bei Anrep) beschreibt fast überschwenglich die Wirkung bei sich selbst als die „seligsten Momente seines Lebens": 40 Stunden lang ohne jede Mattigkeit und Hunger, bei äußerster Aufgeräumtheit und unwiderstehlich angetrieben, allerhand Kraftleistungen zu unternehmen, fühlte er sich, ohne einen Augenblick das Bewußtsein zu verlieren, in einer phantastischen, völlig unbekannten Welt.

Doch blieb auch die Gefährlichkeit des Mittels nicht unerkannt. Man nannte es „einen Gegenstand ohne Nutzen, für die Mißbräuche und den Aberglauben der Indianer geschaffen", und der Glaube der Eingeborenen an die kräftigende Wirkung der Coca wurde in einem Dekret vom Jahre 1569 als „una elusion del Demonio" bezeichnet. Besorgt, daß Coca die allgemeine Moral und Willfährigkeit der Eingeborenen untergrabe, versuchten die Eroberer die Kultivierung der Pflanze in andern Gegenden mehrfach zu verhindern, bis sie schließlich einsahen, daß ihre Herrenansprüche bei Weitergebrauch des Mittels durch die Eingeborenen besser geschützt, die Ausbeutung der Arbeitskräfte, z. B. in den Bergwerken geradezu gefördert werde. Später machten sich auch mehrere Geistliche zu Anwälten der Coca. Sie empfahlen sie für Berufe mit körperlichen Strapazen wie Seefahrer, ebenso aber auch für arme Leute mit unzureichender Ernährung und schließlich für geistige Arbeiter, Gelehrte und Studenten. Den Cocagenuß völlig zu verbieten, so argumentierte man, wäre ebenso unsinnig wie das Verbot des Alkohols unter der Begründung, er könne zum Säuferwahn führen. Noch heute ist der Cocakonsum in Südamerika enorm. Nach Kobert (1906) soll in Peru und Bolivien der jährliche Verbrauch etwa 16 Millionen Kilogramm der Blätter betragen.

Ob in den folgenden Jahrhunderten die Droge zu Genußzwecken in Europa eine Rolle gespielt hat, darüber ist uns nichts berichtet. Daß sie unter den in Südamerika lebenden Weißen benutzt wurde, ist jedoch sicher. Ebenso wie hochgestellte Peruaner sich mehrmals täglich zu ihrem Genuß zurückzogen (denn er galt bei ihnen als etwas Vulgäres), so kam es auch bei jenen zu heimlichem Cocamißbrauch, zu dem sich oft mehrere zusammenfanden, zu förmlichen Klubbildungen.

Man könnte meinen, daß mit der Reindarstellung des Cocains die Gefahr des Cocainismus auch für Europa gegeben war.

Als Niemann und Lossen 1860 aus dem Cocablatt in Wöhlers Laboratorium das Cocain isoliert hatten, war jedoch noch kein Anlaß zu genußsüchtiger Verwendung hierzu gegeben, blieb doch neben der damals schon bekannten anästhesierenden Wirkung auf der Zunge seine exzitierende Wirkung unbeachtet; dies um so mehr, als Schroff in Selbstversuchen Depression, erschwertes Denken usw. festgestellt hatte, woraufhin das Cocain mehr als ein Narkoticum angesehen wurde.

Nachdem Samuel Percy schon 1856 auf die Möglichkeit einer therapeutischen Verwendung des anästhesierenden Effektes der Cocablätter hingewiesen hatte, ebenso auch Moréno y Maiz nach dem Ausfall seiner Tierversuche, wurde 1869 das Cocain von Fauwel in der Laryngologie angewendet und in der Folgezeit das Zustandekommen der Anästhesie näher studiert. Aber erst durch die Einführung des Cocains in die Augenheilkunde durch Köller in Wien im Jahre 1884 (nachdem übrigens schon Coupard und Borderau sich im Tierexperiment 1880 von der kornealen Anästhesierungsfähigkeit durch Cocain überzeugt hatten) wurde es der Ärzteschaft im großen Umfange bekannt, und nun, als jeder Arzt das Pharmakon in Händen hatte, als zu der augenärztlichen Verwendung die zahnärztliche sich gesellte, es in der Hals-, Nasen- und Ohrentherapie, in der urologischen und gynäkologischen Praxis und ferner durch die Techniken der Infiltrations- und Leitungsanästhesie allgemein chirurgisch zur Verwendung kam, als man es schließlich auch in der internen Medizin gegen Nausea, Erbrechen, Cardialgien benutzte, füllten sich bald die Zeitschriften mit Berichten über teilweise sehr schwere Zufälle, die die Hirngiftigkeit des Mittels für seine ärztliche Verwendung nicht unbedenklich erscheinen ließen und gleichzeitig eine große individuelle Empfindlichkeitsbreite enthüllten. Schon 6 Jahre nach seiner Einführung waren über 400 Fälle bekannt geworden (Mannheim, Falk), in denen es neben mannigfaltigen körperlichen Störungen auch zu solchen auf psychischem und nervösem Gebiete gekommen war: Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien, Gleichgewichtsstörungen, Konvulsionen, epileptiforme Krämpfe und Amaurosen; zum Teil hatten die Fälle einen letalen Verlauf genommen[1]).

Immerhin waren dies alles erst akute Intoxikationen. Und ob es in der Folge, vielleicht neben ganz vereinzelten Fällen, zu chronischer Vergiftung, zu gewohnheitsmäßigem genußsüchtigem Mißbrauch größeren Stils gekommen wäre, ist noch sehr fraglich, da alle bekannt werdenden Nebenerscheinungen in ihrer Schwere eigentlich weniger als Verlockungen denn als Abschreckungen wirken mußten.

Zu leidenschaftlichem Cocaingenuß kam es erst durch das Hinzutreten eines besonderen Momentes, welches bemerkenswerter-, aber durchaus verständlicherweise eine andere Toxikomanie, nämlich der Morphinismus war. Ein amerikanischer Autor W. H. Bentley hatte nämlich darauf hingewiesen, daß sich Morphium- und übrigens auch Alkoholentziehungskuren unter Zuhilfenahme von Cocain bedeutend erleichtern ließen. Er und mehrere spätere Autoren,

[1]) Die neueste Zusammenstellung von Nebenwirkungen des Cocains bei medizinaler Verwendung findet sich bei Seifert.

so z. B. Dujardin-Beaumetz, v. Fleische, Wallé, hatten beobachtet, daß die quälenden Depressionserscheinungen, die Anorexie, die Kreislaufschwäche und andere Zufälle, die oft genug zum Scheitern der Morphiumentziehungskur in den ersten Tagen führten, einer wenigstens auf Stunden sich einstellenden Heiterkeit und Zuversicht wichen, wenn man bei abnehmenden oder aussetzenden Morphiumdosen mehrere Cocaingaben einlegte, wozu man sich um so berechtigter hielt, als im Gegensatz zum Morphin dem Cocain jeglicher Anreiz zur Angewöhnung abgesprochen wurde. Smidt und Rank, die sich des Cocains bei Morphinisten angeblich mit Erfolg bedienten, bringen eigentlich selbst Material für eine sehr rasche Angewöhnung und geben dabei ein geradezu groteskes Bild einer aktuellen Cocainpsychose bei einem ihrer Patienten.

Wie weit man zum Teil in der Unterschätzung der Cocaingefahren, mehr noch: in der völligen Verkennung der nervösen Cocainwirkung überhaupt ging, zeigt ein Aufsatz von Maerkel, in dem auseinandergesetzt wird, daß Cocain kein eigentliches Nervinum darstelle, weil ihm das Depressionsstadium, selbst nach Dosen von 0,1 g, fehle. Daß kein Verlangen, kein Hunger, aber auch kein „Katzenjammer" eintrete, liege daran, daß der Angriffspunkt des Cocains die Drüsen seien, das Nervensystem dagegen durch seine Wirksamkeit sogar ein Plus an Nährmaterial erhalte. Freud, einer der ersten, der sich kritisch mit den Cocainwirkungen beschäftigte, bemerkt, daß das geringe Verlangen nach Cocain bei wiederholter Zufuhr, ja sogar die Abneigung, die man dann empfinde, wohl der Grund sei, daß sich das Cocain trotz einiger warmer Empfehlungen in Europa keinen Platz als Genußmittel erworben hat. Ja, der damals oft diskutierte Gesichtspunkt einer angeblichen Sparwirkung des Cocains im Stoffwechsel führte sogar zu der militärärztlicherseits ernsthaft gemeinten Anregung, Cocain zur Erhöhung der Leistungsfähigkeit in großem Umfang in der Armee zu verwenden und selbst noch 1890 weist der Militärarzt Aschenbrandt auf den „eminenten Nutzen" hin, den Cocain bei den Marschleistungen der Soldaten bewirke.

In Deutschland war es Wallé, der 1884 der Verwendung des Cocains bei der Morphiumentziehung Eingang verschaffte mit der Behauptung, Cocain sei ein spezifisches Antidot des Morphins. Es dauerte kaum ein Jahr, daß die ersten auf diesem Wege entstandenen Fälle von Cocainsucht berichtet wurden. Warnende Stimmen erhoben sich schon auf dem Naturforscherkongreß vom Jahre 1885, vor allem die Erlenmeyers, der in dem ersten deutschen Aufsatz über Cocainsucht bis zur Forderung ging, die Staatsbehörde möge die subcutane und innerliche Anwendung des Cocains kurzerhand verbieten. Man kann aus so rigorosen Forderungen schließen, wie erschreckend das Bild gewesen sein muß, das jene erstmalig beobachteten Morphiococainisten darboten.

Unglücklicherweise ging trotz dieser Warnungen, denen sich auch bald andere Autoren, so besonders Lewin, anschlossen, die Indikation der Cocainanwendung bei Morphinismus in populäre Schriften und Zeitungsmitteilungen über, noch dazu in einer Form, die das Cocain geradezu als harmloses Entwöhnungsmittel hinstellten. In Amerika spielte es sogar im Inseratenteil der Tagespresse lange Zeit eine große Rolle. Und das Cocain, das unter strengster Anstaltsüberwachung vielleicht gelegentlich eine gewisse Hilfe bei der Morphinentziehungskur bilden mochte, wurde den auf eigene Faust arbeitenden Morphi-

nisten zum Fluch, indem nun nicht etwa nur an die Stelle des Morphins das Cocain trat, sondern fast immer beide Manien kombiniert wurden, so daß z. B. Kraepelin in seinem Handbuch der Psychiatrie angibt, nur selten reine Fälle von Cocainismus gesehen zu haben.

So war das Cocain auf einen günstigen Boden gekommen, handelte es sich doch fast ausschließlich um Personen, die sich entweder ganz allgemein als toxikomanisch charakterisieren lassen oder die doch zum mindesten durch ihr ganzes Vorleben einer weiteren Depravation indifferent gegenüberstanden, vielleicht sich sogar durch eine gewisse Giftfestigkeit auszeichneten. Folgerichtig war es auch, daß diese Cocainisten bei der ihnen vom Morphium gewohnten Applikationstechnik, der subcutanen Einspritzung, verblieben.

Der so entstandene Morphiococainismus, welcher, wie noch erörtert werden soll, neben den Wirkungen des Morphins die des Cocains deutlich hervortreten ließ und dessen psychotische Erscheinungen nach der damals üblichen Einteilung als „halluzinatorische Paranoia" bezeichnet wurden, wurde in der Folgezeit des öfteren beschrieben.

Zweifellos hat im Laufe der 90er Jahre, soweit sich das aus der Literatur ersehen läßt, die Häufigkeit des Morphiococainismus abgenommen, nachdem sich jene therapeutische Verwendung des Cocains selbst so erschreckend ad absurdum geführt hatte (Kobert, Kunkel).

Der Cocainmißbrauch, den wir heute nicht nur in Deutschland, sondern in der ganzen Welt sehen, trägt ein ganz anderes Gesicht. Seine eigentliche Ausbreitung beginnt im Krieg und in der Nachkriegszeit, aber er hat immerhin gewisse Vorläufer. So wurde besonders in den Jahren 1912 und 1913 aus Paris berichtet, daß in den Quartiers latins und in der Umgebung des Montmartre Studenten, Apotheker, besonders aber Prostituierte die Unsitte des Cocainschnupfens betrieben, daß sie sich in ganz bestimmten Lokalen versammelten, und es wurde uns von Augenzeugen beschrieben, daß man dort nachts Frauen begegnen konnte, die ungeniert um ein Cocainpulver bettelten oder, wenn sie in dem Passanten einen Arzt vermuteten, ihn um ein Rezept angingen. Man kannte bereits die Perforation der Nasenscheidenwand als Folge solches Schnupfens. Mehrfach konnte damals die Pariser Polizei größere Giftmengen beschlagnahmen, und in der Pariser Psychiatrischen Gesellschaft machten Beaussart und Briand u. Vichon nachdrücklichst auf die Gefahren des Cocainismus aufmerksam.

Beachtung verdient in diesem Zusammenhange ferner eine Schilderung des amerikanischen Militärarztes W. B. Meister, welcher ebenfalls noch vor Ausbruch des Weltkrieges in der nordamerikanischen Armee eine Cocain-„Endemie" aufdeckte, die in ihrem Bilde große Ähnlichkeit mit den heutigen Verhältnissen zeigt. Während eines Manövers war bei sonst kräftigen Leuten wiederholt Kollaps beobachtet worden. Nachforschungen ergaben, daß ein Cocainist, der das Pulver von einer Prostituierten bekam, seine drei Stubenkameraden zum Schnupfen verführt hatte, und daß diese wieder die Quelle für 8 weitere Fälle bildeten. Die Beschaffung war verhältnismäßig leicht, indem unter Namensfälschungen Bestellungen bei Drogisten und Großhandelsfirmen aufgegeben waren. Die Dosierung betrug bei einem Neuling etwa 0,06 g, bei alten Leuten („old bucks") etwa 0,3 g, und diese Dosen wurden von den „snowbirds" genannten Cocainisten so lange wiederholt, bis es zum Rausch, zum „snowstorm" kam.

Es ist für die Psychologie des Krieges bemerkenswert, daß nervöse Reizbarkeit und Erschöpfung zu einer Steigerung der Genußgifte auch in den Ländern führte, deren Bevölkerung entweder überhaupt nicht oder doch unverhältnismäßig gering am Kriege beteiligt war. Dies gilt für Amerika und die Schweiz, die erwiesenermaßen während des Krieges ganz besonders Cocainmißbrauch zu verzeichnen hatten. Von den kontinentalen kriegführenden Ländern ist auch hier Frankreich an erster Stelle zu nennen, wo bereits 1916 umfangreiche Prozesse gegen ganze Banden von Cocainschiebern stattfanden und gleichzeitig auch eine verschärfte Gesetzgebung eingeleitet wurde.

Die Ausbreitung des Cocainismus im Kriege kann nur zum geringen Teil aus unmittelbaren medizinischen Anlässen her erklärt werden, wie dies etwa für das Anschwellen des Morphinismus durchaus zutrifft. Nur ein ganz spärlicher Bruchteil der Verwundeten und Kranken hatte ja überhaupt Gelegenheit, mit Cocain in Berührung zu kommen. Zweifellos sind aber indirekt einige Morphinisten, besonders Ärzte, auf der Suche nach Ersatzmitteln ans Cocain geraten und bei ihm verblieben.

Weit wichtiger aber ist, daß der Krieg bei gewissen Kreisen der Zuhausegebliebenen wie auch späterhin bei vielen Heimgekehrten die allgemeinen psychischen Bedingungen zu einem Giftkonsum großen Stils schuf. Im Kriege: rasches und verhältnismäßig leichtes Geldverdienen bei Ausschaltung einer großen Anzahl früherer Vergnügungs- und Verausgabungsmöglichkeiten, die Unsicherheit der ganzen Lebenslage, die zu einer überhasteten und möglichst viel erraffenden Genußgier führte; nach dem Kriege: die Entfremdung geregelter Arbeit, oft die Vernichtung der wirtschaftlichen Existenz, ein gesteigertes und vergröbertes Rauschbedürfnis nach Jahren des Verzichtes, jene ganze Stimmungslage, wie sie in der Tanzwut, der massenhaften Eröffnung flachster Unterhaltungsstätten, der ungenierteren Entfaltung der Prostitution zum Ausdruck kam, — alles das bildete einen günstigen Boden für die Ausbreitung des neuen Mißbrauchs.

Zu diesen für fast alle Länder geltenden Bedingungen kamen für Deutschland noch einige besondere. So besonders die noch einige Jahre nach dem Kriege fortdauernde Alkoholknappheit, deren Bedeutung für den Konsum anderer Genußgifte je gerade neuerdings an Hand der Erfahrungen Rußlands und Amerikas diskutiert wird. Sodann jene ungeheure Verschleuderung von Heeresgut, die bei uns nach dem Zusammenbruch einsetzte und unter die natürlich auch die wertvollen Bestände der Sanitätsdepots fielen. Um wie große Giftmengen es sich dabei handelte, kann man leicht ermessen, wenn noch heute immer wieder gerade im illegalen Verkehr Heerescocain zum Vorschein kommt. Eine weitere Bedingung war folgende: Wie uns aus Rußland berichtet wurde, bemerkten schon während des Krieges einige chemische Fabriken eine auffallend gesteigerte Nachfrage nach Cocain, die, wie sich herausstellte, von gewissen Truppenteilen ausging. In der Tat hatten sich eine große Anzahl von russischen Feldzugsteilnehmern, besonders Intellektuelle und Offiziere, dem Cocaingenuß ergeben. Aus diesen Kreisen rekrutierten sich nun Personen, die nach der russischen Revolution auf deutscher Seite gegen die rote Armee, in welcher übrigens ebenfalls Cocain geschnupft wurde, kämpften, und diese waren es, wie uns immer wieder übereinstimmend mitgeteilt wurde, die die Unsitte auch in den deutschen Truppenverbänden einführten. Es ist geradezu

erstaunlich, wieviel ehemalige Angehörige der Freikorps man unter den Berliner Cocainisten findet, wenigstens in den Kreisen, in welchen wir hauptsächlich unsere Studien gemacht haben. Eine immer wiederkehrende Schilderung jener Freischärler, die im Baltikum, in Posen oder in Schlesien an den Kleinkämpfen teilgenommen haben, ist die Durchsuchung der Apotheke auf Cocainvorräte nach der Besetzung eines Ortes. Indem nun diese Leute in die Großstädte zurückkehrten, widmeten sich einige unter ihnen, erwerbslos und haltlos, wie sie waren, dem Cocainhandel, und da, wie wir noch sehen werden, in der ganzen Form des Cocainschnupfens die Elemente der Geselligkeit und Proselytenmacherei liegen, so waren jene Händler (und sind es noch) darauf angewiesen, ihrer Ware immer wieder neue Kunden zuzuführen, das besondere Bedürfnis nach Cocain zu schaffen, um es dann zu befriedigen. Mit welchem Erfolge sie arbeiteten, zeigte sich bald. Das vorher fast unbekannte Wort Cocain, an Straßenecken und in Nachtcafés, Spelunken und Dielen den Passanten und Gästen zugeflüstert, war in wenigen Monaten, auch unter dem Spitznamen „Koks", aller Welt bekannt.

Das eigentlich Bedenkliche und Gefährliche dieses Treibens war es, daß es sich nicht auf Halbwelt- und Bohêmekreise beschränkte, deren müßige Gewohnheiten vielleicht gleichgültiger sein dürften, sondern daß es sch gerade auch in den Kreisen der proletarischen, meist arbeitslosen Jugend abspielte. Und von der Verbreitung und Wertschätzung, die das Cocain zunehmend erfuhr, zeugt nichts besser, als die in vielen Gerichtsverhandlungen bis in die jüngste Zeit immer wieder zutage tretende Tatsache, daß es zu allen möglichen Betrügereien und Schleichhandelsunternehmungen auch von solchen benutzt wurde, die im übrigen keinen genußsüchtigen Gebrauch von ihm machen, fernerhin daß es als beliebter Gegenstand der Unterhaltungsliteratur, des Films und des Tingeltangels zur Verwendung kam, im Kriege vor den Musterungen auf Heerestauglichkeit eingenommen wurde und sogar neuerdings bei Strafsachen fälschlich als Exkulpationsumstand angegeben wird.

Auf diesen neuartigen Cocainismus und seine Gefahren machte in Deutschland Straub zuerst aufmerksam und schlug sogar ein Verbot der Cocainproduktion vor. Die Gesundheitsbehörden, die auf Grund dieser Warnungen sogleich Nachforschungen über Cocainmißbrauch einleiteten, konnten jedoch trotz seiner Popularität an den zuständigen Stellen nicht allzuviel Material erhalten, was ebenso wie die Schwierigkeit einer Bekämpfung sogleich verständlich werden wird, wenn wir uns über die Gepflogenheiten der Händler und ihrer Abnehmer etwas näher unterrichten.

Was zunächst die soziale Zusammensetzung der cocainkonsumierenden Kreise betrifft, so ist sie bei aller Verschiedenheit der einzelnen Typen im ganzen doch einheitlicher als die der Morphinisten. Sind jene zumeist neuropathische Personen aller Volksschichten, die durch schwere Krankheit oder ihren Beruf (Ärzte usw.) die Bekanntschaft des Morphiums gemacht haben, so finden sich die Cocainisten außer in den Heilberufen hauptsächlich in jenen Gruppen, die dem geregelten Erwerbsleben ferner stehen: Müßiggänger aus der literarischen und artistischen Bohême, Spieler, Sportinteressenten, Angehörige der eleganten und der proletarischen Prostitution, Schieber und Schleichhändler, Söldner, Filmstatisten, Kellner, Nachtportiers, Hotelpagen, Kuppler, Zuhälter, Gelegenheitsarbeiter, Gelegenheitsverbrecher, aber auch sehr viel Halbwüchsige, die

unverschuldet arbeitslos sind. Oft wird der Erwerb gewechselt, vielfach weiß man überhaupt nicht, wovon diese Leute leben, woher sie das Geld für das kostspielige Cocain nehmen. Für alle diese Typen sind ihre Lokale, wo alle Gäste einander kennen, das Ganze oft genug einen fast klubmäßigen Eindruck macht, Vergnügungs- und Arbeitsstätten zugleich. Diese über die ganze Stadt verteilten Lokale variieren den wirtschaftlichen Abstufungen ihrer Besucher entsprechend zwischen gesuchter Eleganz und ärmlichster Einfachheit, wobei man aber oft genug beobachten kann, daß gerade in den trübsten Spelunken und Kellern ein verhältnismäßig wohlsituiertes Publikum verkehrt. So sahen wir z. B. einen Rechtsanwalt, der, ohne zu ruhen, von der Cocainkneipe in seine Kanzlei, einen Kaufmann in leitender Stellung, der von dort aus in sein Geschäft fuhr. Andere wieder suchen lieber jene eleganten Lokale des Westens auf, wo sich eine weit kostspieligere Halbwelt nicht nur mit ihresgleichen, sondern auch mit Kreisen des begüterten Bürgertums trifft. Es wurde uns mehrfach geschildert, daß dort, wo fast jeder seine Cocainbüchse bei sich trägt, das Schnupfen kaum mehr die Sensationen eines heimlichen und unerlaubten Genusses bereitet, daß man sich eine Prise kaum anders als ein Glas Kognak bestellt. Es sei hier bereits angemerkt, daß, wenigstens in Berlin, die erwähnten einfachen Lokale sehr häufig gleichzeitig Verkehrslokale der männlichen Prostitution und der Invertierten bilden, worüber später noch in anderem Zusammenhange gesprochen werden soll. Die weibliche Prostitution scheint sich bei uns im Gegensatz z. B. zu Frankreich des Cocains weniger zu bedienen. Wo sie es tut, gebraucht sie es übrigens in der meist ausgesprochenen Absicht, sich nachts rege zu erhalten und den in Gesellschaft des Partners etwa gepflogenen Alkoholgenuß und seine Folgen durch heimliche Prisen zu paralysieren, wie denn überhaupt die antagonistische Wirkung von Alkohol und Cocain bei richtiger Dosierung wohlbekannt ist und oft ausgenutzt wird. So lernten wir einen wenig alkoholtoleranten Kellner eines Animierlokals kennen, der auf den Rat seiner Freunde das Cocainschnupfen begann, um dem ihm berufsmäßig allabendlich aufgenötigten Bierkonsum standhalten zu können.

Liegen in den soeben beschriebenen Verhältnissen noch gewisse sachliche Motivierungen des Cocainschnupfens vor, so fehlen solche bei der überwiegenden Mehrzahl der Cocainisten, und auch der erste Anlaß ist häufig ein zufälliger. Indem diese Personen in den geschilderten Kreisen verkehren, geraten sie fast unfreiwillig an das weiße Pulver, welches so modern ist und dessen erstaunliche Wirkungen sie bei ihren Kameraden oft bewundern. Zuweilen bekommt es ihnen nicht, oder sie verspüren nicht die geringste Wirkung. Dann aber wird meist aus bloßem Korpsgeist, aus Großmannssucht — nicht anders wie bei Tabak und Alkohol — trotzdem weitergeschnupft, zunächst also ohne jeden euphorischen Gewinn, bis es eines Abends doch zum gewünschten Effekt kommt, und dieser wird dann möglichst bald reproduziert. Manche beginnen zu schnupfen, wollen damit jedoch nach einigen Tagen, da sie keinerlei Genuß daran haben, wieder aufhören und gewahren zu ihrem Erstaunen, daß ihnen nunmehr etwas „fehlt". Nur ein Bruchteil, aber immerhin ein beachtenswerter, kommt ohne gesellige Veranlassung ans Cocain; das sind entweder Ärzte, besonders solche, die es in ihrem Spezialfach häufig anzuwenden haben, Pflegepersonen, besonders in Entziehungsanstalten, die, von den Patienten bestochen, es nunmehr nicht nur diesen, sondern aus Neugierde auch sich selbst verschaffen, und es sind

schließlich Patienten, denen unvorsichtige Ärzte das Mittel zu beliebig wiederholtem Gebrauch in die Hand gegeben haben, besonders Heuschnupfenkranke, Patienten mit bestimmten Nasenaffektionen, chronischen Rachenkatarrhen usw. Es ist verständlich, daß die oft wiederholte, rasche Beseitigung schmerzhafter Sensationen bei einer gewissen Disposition schließlich auch zur Anwendung ohne besondere Indikation führt.

Aus dem Gesagten ergibt sich jedenfalls, daß zur Entstehung und Verbreitung des Cocainismus das „infektiöse", das gesellige Moment das entscheidende ist. Es ist ein in der Geschichte der Genußgifte wohl einzigartiger Fall, daß mit der bloßen Änderung der Applikationsweise, hier also mit dem Ersatz der Injektion durch die Prise, eine alte und schon fast abgetane Toxikomanie wieder neu aufkommt, jetzt aber ein ganz anderes Gepräge hat als früher. Eine Spritze kann man niemand anbieten, wohl aber eine Schnupfdose, und in diesem einfachen Faktum liegen bereits viele Voraussetzungen zu einer großzügigen Proselytenmacherei. Die Prise hat vor der Spritze auch noch den Vorzug, keinen Stich, keinen Schmerz, keinen Absceß zu machen, sie ist nicht zerbrechlich, und das Pulver nimmt im Gegensatz zur Lösung nur einen äußerst geringen Raum ein. Aber auch pharmakologisch sind andere Voraussetzungen gegeben. Wie man in der medikamentösen Praxis die therapeutische Dosis möglichst weit von der toxischen zu sehen wünscht, so ist hier jetzt durch die veränderte Anwendungsform die euphorische Dosis ein beträchtliches Stück von der toxischen entfernt worden. Die Resorption ist unvollständiger, der Eintritt des Giftes in den Kreislauf verzögert, die Wirkungsstärke deutlich gemäßigt, die Wirkungsdauer verlängert. Stadien werden nun im Symptomenbilde der Vergiftung unterscheidbar oder kommen jetzt erst zur Beobachtung, die sich bei dem stürmischen Ablauf des Spritzcocainismus kaum oder gar nicht ausprägten. Und wie die einzelne Genußperiode, z. B. ein Abend, in seinem Ablauf wesentlich verlängert ist, so ist auch die gesamte Ausübungsdauer des Mißbrauchs eine fast unbeschränkte geworden, indem nunmehr das Gift nicht mehr in so rapider Weise zum Verfall führt. Ja es gibt jetzt sogar Gelegenheitscocainisten, auch mäßige Cocainisten, so wie es in Peru immer mäßige Coqueros gegeben hat.

Es sei hier jedoch gleich bemerkt, daß manche Schnupfcocainisten gelegentlich auch einmal einen Versuch mit einer Injektion machen. Zuweilen gehen sie dabei von der Vorstellung aus, daß dies für sie vielleicht zuträglicher sei als die nasale Einnahme, bei welcher, wie sie meinen, das Gift fast unmittelbar ins Gehirn gelange. Diese Fälle sind jedoch vereinzelt. Andere haben ausprobiert, daß die Einführung von cocaindurchtränkten Wattetampons in die Nase wirtschaftlicher sei als das Schnupfen in Substanz; doch ist auch das die Ausnahme. Vereinzelt wird Cocain in Schnaps oder Sekt geschüttet, noch seltener haben wir das Rauchen von Cocainzigaretten (die übrigens früher, vgl. Dtsch. Med. Zeit. 1888, als Gegenmittel gegen Nicotin verordnet wurden) beobachtet, deren Tabak in eine möglichst hochprozentige Cocainlösung eingelegt worden war; der Verlust an Cocain wird vermutlich hier noch größer sein als bei der ebenfalls schon verschwenderisch arbeitenden nasalen Applikationsart. Oft kommt es beim Schnupfen zu derartigen Reizerscheinungen der Nase, daß zur innerlichen Darreichung übergegangen werden muß. Unter solchen Umständen machen sich manche Cocainisten zur Vermeidung der ihnen meist unangenehmen Mundanästhesie kleine Papierröhrchen, mittels derer sie

ihr Pulver unmittelbar in den Schlund hineinschütten. Anale Applikation, die vorkommen soll, haben wir selbst nicht beobachtet. Hierbei scheint eine sexuelle Komponente mitzuspielen. Dagegen kennen wir mehrere Beispiele, die einen perversen Einschlag beim nasalen Cocaingenuß deutlich demonstrieren.

Im allgemeinen ist der Cocainist, wie schon erwähnt, eine gesellige Persönlichkeit. Er nimmt seine Pulver im Kreise gleichgesinnter Kameraden, in dem Lokal, in dem er den übrigen Gästen, wie vor allem den Händlern, wohlbekannt ist. — Zuweilen veranstaltet er aber auch in seiner Häuslichkeit, sofern er sie besitzt, eine Cocain-Nacht, zu der die besten Freunde eingeladen werden und bei welcher es sein Ehrgeiz ist, alle möglichst „irre" zu machen. Von solchen Nächten unterhält man sich noch lange. — Die Händler, die sich in den Lokalen als Gäste oder als Angestellte des Wirtes (Kellner, Garderobenwächter, Portiers) unter dem Publikum bewegen, vermeiden es in der Regel, ihre Ware auszubieten, sie lassen sich im Gegenteil darum bitten und betrachten den Verkauf als eine Gefälligkeit, die sie dem anderen erweisen. Sie selbst beziehen ihr Cocain von dem sogenannten „Großhändler", dessen Quellen ihnen selbst schon nicht mehr zugänglich sind, oder aber sie verschreiben es sich auf gestohlenen oder gefälschten Rezeptformularen oder auf einem gewöhnlichen Stück Papier, meist mit dem Vermerk „ad usum proprium". Unter freigiebiger Verwendung streckender Zusätze (bis zu 50%), vor allem von Borsäure, Salicylsäure, Milchzucker und dem fälschungstechnisch sicher am geschicktesten gewählten Novocain teilen sie Apothekerfalzen zu etwa 0,05—0,07 g ab, die dann als ein „Päckchen" verkauft werden. Der Preis beträgt bei Berücksichtigung des fälschenden Zusatzes etwa das 5—10fache des regulären, so daß das Geschäft der Händler recht einträglich ist. Je nach ihren Bezugsquellen und je nach ihrer Ehrlichkeit besitzen die Cocainhändler einen sehr verschiedenen Ruf, und die wechselnde Qualität der „Ware" spielt als Gesprächsthema eines solchen Lokals eine oft geradezu beherrschende Rolle. („Fabelhafte Ware heute abend", „stark gemischt", „garantiert reine Merck sche Ware" usw.) Manche Cocainisten untersuchen an Ort und Stelle ihr Pulver, nicht nur indem sie die Intensität und Wirkungsgeschwindigkeit des anästhesierenden Effektes an der Zungenspitze erproben, sondern indem sie etwas Substanz in ein Glas Wasser werfen und seine Lösung und Schlierenbildung aufmerksam verfolgen — bei der außerordentlichen Hygroskopie des salzsauren Cocains keine ganz schlechte Prüfung. Aber auch die Permanganatprobe ist vielen geläufig. Gerne lassen sie sich ihr Cocain chemisch untersuchen, und wir selbst sind auf diese Weise in den Besitz einer großen Menge von meist verfälschten Präparaten gekommen, bei denen wir Schmelzpunktsbestimmungen und die chemischen Prüfungen des Deutschen Arzneibuches ausgeführt haben.

Meist nimmt der Cocainist am Tische sitzenbleibend seine Prise mittels einer Nagelfeile oder aus der tabatière anatomique und vergißt fast nie, die geleerte Falze vorm Wegwerfen gründlich abzulecken. Nach kurzer Zeit macht sich ein erneutes Verlangen bemerkbar, und dies wiederholt sich dann bis zur Erschöpfung des Cocainvorrates und des Geldes. Er wird dann noch oft genug versuchen, sich bei Bekannten neuen Stoff zu erbetteln oder zu erborgen. Gelingt ihm das nicht, so versetzt er rücksichtslos Wert- und Kleidungsgegenstände, zumal ihn die Wirkung des Giftes bereits hemmungsloser und unbedenklicher gemacht hat. Wieviel Cocain der einzelne in einer solchen Nacht verbraucht,

ist wegen der Verfälschungen schwer zu sagen. Wieviel wiederum von dem Verbrauchten resorbiert wird, ist eine weitere Frage, deren Beantwortung vor allem von der Technik des Schnupfens und dem Zustand der Schleimhäute abhängig ist. Reagieren sie mit starker Sekretion, so geht zweifellos ein nicht unerheblicher Teil der Substanz ins Taschentuch.

Nach Schluß der Lokale beginnt die eigentliche Arbeit der Straßenhändler, die sich an bestimmten Ecken aufhalten und auch die Wartesäle der Fernbahnhöfe versorgen. Ihre Position ist gefährdeter als die der Lokalhändler, welche bei Polizeibesuchen ja eher einmal die Ware bei jemand anders oder im Rückenpolster eines Sofas verschwinden lassen können. Die fliegenden Händler tragen deshalb das Cocain oft nicht bei sich, sondern halten es in Mauernischen und dergleichen versteckt, aus welchen sie sich die jeweilig zum Verkauf benötigte Menge herausholen. Oder sie verabreden sich lediglich mit ihren Kunden und schließen den Handel in einer benachbarten Wohnung ab. Manche vermeiden unter allen Umständen die direkte Übergabe des Cocainpäckchens an ihre Abnehmer, verabreden einen Ort, an dem sie das Pulver hinterlegen oder dergleichen. Eine Anzahl von Lokalen eröffnet bereits morgens um 6 Uhr wieder den Betrieb, wo sich die Nachtschwärmer bei Musik wieder treffen, um sich erst gegen Mittag zu trennen.

Mit der Kennzeichnung des Cocainmißbrauches als eines heimlichen, aber geselligen Genusses ist bereits das Zunftmäßige, das ihm innewohnt, angedeutet. Die Cocainisten einer Stadt bilden eine Art Gemeinde, sie kennen, helfen, beargwöhnen und befehden einander. Sie haben ihre eigenen Symbole und ihre besondere Sprache. In dieser Sprache erscheint das Cocain bei uns als „Koks", als „coco" in Italien und in Frankreich, wo es auch „idole universelle", „captivante coco", „poudre qui grise", „poudre folle", „poudrette", respirette", „neige" oder „poison blanc" im Gegensatz zum Opium, dem „poison noir", genannt wird. In Amerika führt es den Namen „snow", oder man nennt es „Charlie", während Heroin „Harry" und Morphium „Mary" genannt wird. Das Cocainschnupfen wird als „koksen", „aufschütten", „hochziehen" bezeichnet, der Cocainrausch als „Kokolores" („snowstorm"). Ein Mensch in Cocainrausch ist „irre", durch sein aufgeregtes und aufdringliches Gebaren „tötet er einem den Nerv". Das dem Rausch folgende Depressionsstadium heißt unter den Berliner Cocainisten fast allgemein „die Reaktion". Diese Kreise haben sogar ihre eigene Poesie, ihre besonderen Lieder. Im Anhang bringen wir hiervon ein Beispiel.

Die Cocainhändler wiederum haben ihre chiffrierte Handelssprache, in welcher das Cocain unter den harmlosesten Bezeichnungen als Leinwand, Kragen, Mehl usw. auftritt.

Innerhalb Deutschlands scheint die Verbreitung des Cocainismus durchaus unregelmäßig zu sein. Kommt er in Artistenkreisen wohl überall vor, so ist seine Berührung mit weiteren Volksschichten in Berlin verhältnismäßig groß; ähnliches wird aus Frankfurt a. M. berichtet, während z. B. Hamburg weniger betroffen ist.

Eine weitere Verbreitung hat das illegal zirkulierende Cocain neuerdings durch den Unfug des sogenannten „Dopens" der Pferde gefunden. Man versteht unter Doping eine künstliche und vorübergehende Steigerung der Leistungsfähigkeit besonders der Rennpferde durch Verabreichung von Medikamenten, unter denen das Cocain eine hervorragende Rolle zu spielen scheint. Es haben sich zur Bekämpfung dieses Mißbrauchs besondere

Kommissionen innerhalb der Rennvereine bilden müssen (vgl. hierzu Pfyl). Übrigens imitieren, wie uns bekannt wurde, auch die Cocainhändler jetzt häufig tierärztliche Verschreibungen, nicht nur um zu größeren Quantitäten zu gelangen, sondern weil auf tierärztliche Verschreibungen im Gegensatz zur humanen Medizin beliebig oft Cocain verausgabt werden darf.

Mehrfach war schon die Rede von Cocainismus als internationaler Erscheinung.

Soweit wir die Verhältnisse überblicken können, ist der Cocainismus in Frankreich und Amerika besonders verbreitet, in Nordamerika deshalb, weil hier die Einfuhrbedingungen günstig sind, die amerikanischen Ärzte von jeher — auch in der inneren Medizin — einen viel freigiebigeren Gebrauch von der Droge und dem Alkaloid gemacht haben als anderwärts, und schließlich auch, weil die Abgabe ans Publikum lange Zeit sehr lax behandelt worden ist. Hierzu kommen die für alle Länder geltenden vorhin erwähnten besonderen Kriegsumstände. Neuerdings wird berichtet, daß seit dem Alkoholverbot ein weiteres Anschwellen des Cocainverbrauches sich gezeigt habe, was den noch zu besprechenden russischen Erfahrungen entsprechen würde. Immerhin wird andererseits darauf hingewiesen, daß auch der heimlich erworbene Whisky noch immer billiger sein soll als Cocain. Nach der amerikanischen Statistik sollen gegenwärtig etwa 4 Millionen Amerikaner narkotische Mittel gebrauchen. Amerika soll 18 mal so viel Opium pro Kopf der Bevölkerung konsumieren wie Deutschland, 12 mal so viel wie Frankreich; der Umfang des Schleichhandels in New York habe sich vervierfacht. Die Cocainpreise sind schwankend, je nach Angebot und Nachfrage; ist die Polizei sehr rührig, so schnellen die Preise empor. Die Dreistigkeit der Händler geht übrigens so weit, daß sie unter Studenten und Gymnasiasten Cocain gratis anbieten. Sie wissen, daß sie ihr Geld bald wieder bekommen. Die Regierung plant Maßnahmen zur Einrichtung von Hospitälern für die Giftsüchtigen, vor allem aber bemüht sie sich, Produktion und Einfuhr der Narkotica auf das von der Medizin als notwendig erachtete Maß zu beschränken (Harrison law). Neuerdings scheint der Cocainismus mehr und mehr vom Heroinismus abgelöst zu werden, wobei das Heroin ebenfalls geschnupft wird. Nach Dixon ist der Gebrauch des leichter als Morphin erhältlichen Heroins schon seit 1912 in ständiger Zunahme. Nach Farr (zit. nach Rost) kamen im Allgemeinen Krankenhause in Philadelphia Cocainisten, Heroinisten und Morphinisten in folgender Verteilung zur Aufnahme:

	Cocain	Opiate	Heroin
1911	5	29	1
1912	5	64	1
1913	2	40	14
1914	3	66	28
1915 [1])	0	136	86

Im gleichen Krankenhaus beobachteten Mc Iver und Price 1916 147 Fälle von Giftsucht; davon waren 38 Morphinisten, 27 Heroinisten, 21 kombinierten Heroin mit Cocain, die Mehrzahl gebrauchte mehrere Gifte nebeneinander (näheres bei Rost). Schon vor dem Kriege wurde die Zahl der in Amerika an Arzneimittel und Gifte Gewöhnte auf 175 000 geschätzt.

In Frankreich besteht, wie erwähnt, schon seit 1916 eine schärfere Verfolgung des Cocainmißbrauches. Es werden dort mit Geldstrafe von 1000—10 000 Franken und Gefängnis von 3 Monaten bis zu 2 Jahren diejenigen bestraft, die am unerlaubten Handel mit den Narkoticis (Opium, Morphium, Haschisch, Cocain und ihren Abkömmlingen) beteiligt sind, ferner jene, die besagte Substanzen benutzt oder die andere zu deren Gebrauch gegen Entgelt oder umsonst begünstigt haben. Neuerdings sind Bestrebungen zur Verschärfung dieser Bestimmungen im Gange. Die bisherige Wirkung der Gesetze wird freilich sehr skeptisch beurteilt. Ein zweifellos unerwünschter Erfolg ist es jedenfalls, wenn die Vertriebsstellen des Giftes sich der Kontrolle der Hauptstadt möglichst zu entziehen suchen, wodurch nun erst die Provinz gefährdet wird.

Das Cocain wird vielfach über die Grenze geschmuggelt, wobei Soldaten und Eisenbahnangestellte eine Rolle spielen, zum Teil kommt es indirekt über Belgien oder die Schweiz,

[1]) 68 Tage.

manchmal mit Flugzeugen. Die Formen, in denen im einzelnen nun die weitere und offenbar großzügige Verbreitung des Cocains vor sich geht, scheinen noch raffinierter zu sein als bei uns. Künstliche Blumen, gefüllte Mandarinen, Medaillons, Gitarrenböden, sogar kleine Fächer in Kunstbeinen bei Kriegsinvaliden spielen beim Vertrieb eine Rolle. Zentrum des Cocainhandels in Paris ist auch jetzt noch der Montmartre (la „butte"). Als besonderes Kuriosum sei mitgeteilt, daß mehrere populäre Zeitschriften (Les lectures pour tous, Paris, August 1922; La revue mondiale 15. Septbr. 1922) ihren Lesern suggerieren wollen, daß der Deutschland zur Last gelegte Schmuggel von Cocain heimtückischerweise den Krieg gegen Frankreich, nämlich durch Untergrabung seiner Volksgesundheit fortsetzen solle. Übrigens haben sich auch wissenschaftliche Autoren, wie z. B. Giroux und Courtois-Suffit, solche Abgeschmacktheiten zu eigen gemacht und sprechen von einer „offensive chimique". — Auch hier spielen Verfälschungen, als solche werden vor allem Soda genannt, eine große Rolle; auch hier sorgt ein Heer von Groß- und Kleinhändlern für den Verschleiß, nur daß hier offenbar die Händler noch mehr als Drogisten und Kosmetiker zu imponieren suchen. Daß die Frauen unter den Konsumenten überwiegen, war schon erwähnt. Neuerdings (Courtois-Suffit und Giroux) wird darauf hingewiesen, daß ein großer Teil der Cocainomanen Homosexuelle seien. — In den Jahren 1913—1920 wurden 24 Cocain betreffende Vergehen behandelt und 36 kg Cocain beschlagnahmt (Opium 250 kg). Im Jahre 1921 und im 1. Vierteljahr 1922 wurden 7 kg Cocain beschlagnahmt (Opium 396 kg). Nach einem Bericht aus Paris (vgl. ferner Courtois-Suffit und Giroux) wurden wegen Cocainhandels in Paris 1921 212 Verhaftungen vorgenommen (wegen unbefugten Gifthandels überhaupt 576 Verhaftungen und 150 Feststellungen verdächtigter Personen, 1920: 151, 1919: 59 Verhaftungen). Im Jahre 1922 (Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 80. 1923. p. 416) wurden 314 Personen wegen ungesetzlichen Verkaufs, Besitzes oder Verbrauchs narkotischer Stoffe festgestellt. In 446 Fällen wurden beschlagnahmt: 51 kg Opium, 1 kg Haschisch, 24 kg Cocain, 3 kg Morphium und 112 g Heroin. Die Untersuchungen ergaben, daß vielfach der Cocainvertrieb nicht durch direkte Abgabe, sondern durch Nennung einer Adresse, bei welcher die Ware hinterlegt sei, aufrechterhalten wird. Nach Cramer kostete 1921 1 kg Cocain in Deutschland 600 französische Franken, in Frankreich bezahlte man es mit 10, 12 bis 15000 Franken, gegenüber dem regulären Verkaufspreis von 1300 Franken. Im Nachthandel kostete 1 Päckchen mit 1 g Cocain 10—20 Franken.

Belgien sah sich ebenfalls zu einer Verschärfung seiner Gesetzgebung veranlaßt. Ärzte, die innerhalb eines Jahres mehr als 10 g Cocain verbrauchen, können zur Führung eines besonderen Registers angehalten und bei besonders hohem Verbrauch vor eine Medizinalbehörde zitiert werden.

In Italien (Dragotti, Coronedi) ist — ebenso wie bei uns — der Cocainismus erst nach Kriegsende zur Ausbreitung gelangt. Hier spielen skrupellose Apotheker als Verkäufer und bemerkenswerterweise besonders Angehörige militärischer Kreise als Abnehmer eine hervorragende Rolle. Aber es gibt auch dort einen ausgesprochenen proletarischen Cocainismus. Anfang 1920 wurde bereits von hygienischen Gesellschaften die Regierung ersucht, den Verkauf von Betäubungsmitteln scharf zu kontrollieren und ihre Abgabe strengstens auf rein medizinische Notwendigkeiten zu beschränken. Diese Bestrebungen hatten dann auch insofern Erfolg, als man behördlicherseits mit einer aufmerksameren Überwachung der Gifte begann, vor allem die Ärzte anhielt, Name und Adresse des Patienten auf dem Rezept zu vermerken, die Apotheker verpflichtete, an Minderjährige überhaupt kein Cocain zu verabfolgen. Nach einem inzwischen wohl schon Gesetz gewordenen Entwurf (vgl. Dragotti) wird neben einer Gefängnisstrafe von 2—6 Monaten mit 1000—4000 Lire bestraft, wer Cocain (und andere Narkotica) feilbietet, verkauft oder anderen sonstwie verschafft, oder auch wer es Apothekern ohne Bezugsschein übermittelt. Im Wiederholungsfalle erhöhen sich diese Strafen. Apotheker können auf 3—6 Monate aus ihrem Beruf ausgeschlossen, außerdem, ebenso auch Ärzte, mit Ehrverlust bestraft werden.

Vom englischen Cocainismus berichtet eine große Anzahl von Gerichtsverhandlungen. Als Verkäufer scheinen hier vor allem Ausländer, besonders Chinesen zu fungieren. Der Verkauf vollzieht sich teilweise auf der Straße, teilweise in Lokalen. Bei größeren Abschlüssen fehlt selbst der Sachverständige nicht, der gegen entsprechendes Honorar die chemische Prüfung auf Identität und Reinheit der Ware anstellt. Im Februar 1923 betrug der legitime Verkaufspreis von Cocain pro Pfund 8 £, im Schleichhandel wurden in London bis 400 £

bezahlt. Von Verfälschungsmitteln wird ausgiebiger Gebrauch gemacht. Gewöhnlich beträgt die Strafe (nach dem Gesetz vom August 1920) 6 Monate, die Geldbuße 200 £, im Wiederholungsfall kann auf 2 Jahre Gefängnis mit Zwangsarbeit und 500 £ erkannt werden. Bei Ausländern erfolgt meist Ausweisung. Die englischen Strafbestimmungen sollen verschärft werden. Nach einer neueren englischen Kriminalstatistik wurden 1920 gegen 70 Personen, meist Seeleute und vorwiegend in London eingeschritten, hauptsächlich wegen unerlaubten Besitzes von Cocain. Von diesen wurden 51 zu Freiheitstrafen verurteilt.

Aus Rußland, wo, wie erwähnt, das Cocainschnupfen schon während des Krieges in manchen Gruppen des Frontheeres bestanden hat, verdanken wir Herrn Prof. Minor aus Moskau die Mitteilung, daß dieser Mißbrauch sich, wahrscheinlich infolge des Branntweinverbotes, noch weiter durchgesetzt habe. Natansohn von der Moskauer oto-laryngologischen Klinik, dem wir ebenfalls für persönliche Mitteilungen verpflichtet sind, hat im Winter 1921 nicht weniger als 78 Fälle von Nasenscheidewandperforation beobachtet, die ja immerhin schon auf eine gründlich betriebene Gewohnheit hinweisen, und diese Zahl hat sich inzwischen weiter vermehrt. Natansohn konnte verhältnismäßig leicht zu einer so hohen Zahl von Beobachtungen gelangen, indem sich seine Patienten aus den Konzentrationslagern rekrutierten, in die man sie fürsorgerischerweise verbracht hatte; es handelte sich in der Mehrzahl um halbwüchsige, arbeitsscheue Burschen.

In Österreich, wie man aus Gerichtsverhandlungen ersehen kann, spielt das Cocain ebenfalls keine geringe Rolle. Apotheker geben es zum Teil freihändig ab, manche verweisen die Cocainisten an Ärzte, die ihnen die notwendigen Rezepte ausstellen. Die Polizeibehörde hat sich neuerdings mit der Ärztekammer und einer Vertretung der Apotheker zur Bekämpfung des Mißbrauchs zusammengeschlossen, was z. B. zu der Vorschrift führte, daß jedes Cocainrezept den ausdrücklichen Vermerk „ne repetatur" zu tragen habe. Im März 1923 wurden an einem Tage in Wien in drei verschiedenen Fällen in einigen Kaffee- und Weinhäusern, die geradezu Cocainbörsen darstellen, Verhaftungen vorgenommen. Über den finanziellen Gewinn und die Variabilität des Preises bei solchem Schleichhandel unterrichten folgende Zahlen: D. hatte ein Kilogramm Cocain Ende 1921 für 60 000 Kronen von einem Apotheker gekauft, er verkaufte es an S. zu 10 Millionen, dieser an R. zu 17 Millionen, dieser an einen Unbekannten zu 27 Millionen. An eben diesem Tage verkaufte ein stellungsloser Provisor 2 g Cocain an eine Halbweltdame für 32 000 Kronen und ein Cocainhändler 10 g zu 200 000 Kronen, nachdem er für den gleichen Preis 35 g von einem stellungslosen Agenten erworben hatte, der selbst für 120 000 Kronen in ihren Besitz gekommen war. Es ist selbstverständlich, daß in solchen Fällen neben den Strafen wegen unerlaubten Gifthandels noch solche wegen Kettenhandels, Preistreiberei und bei Verfälschungen auch noch wegen Betruges hinzutreten. Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß in einem Falle ein englisches Gericht zu seinem eigenen Bedauern die Strafe für einen Cocainhändler deshalb niedriger bemessen mußte, weil das von ihm verkaufte Pulver, das hochgradig mit harmlosen Substanzen gestreckt war („adulterated"), einer gesundheitsgefährdenden Wirkung fast entbehrte.

Die Schweiz (vgl. Cramer, ferner Maier), in der, wie erwähnt, im Kriege unlautere Elemente geradezu den Cocainhandel zentralisiert hatten, ist ein gutes Beispiel für die Folgen der allgemeinen sittlichen Verlotterung, die ein Krieg auch über ein neutrales Land bringen kann. Großzügige Verschiebungen von Cocain, Verführung der Jugend durch Absatz suchende Händler sind aus mehreren neueren Gerichtsverhandlungen in Genf, Basel und Zürich bekannt geworden. Mangels einer einheitlichen eidgenössischen Gesetzgebung ist es dem Händler leicht, die Zusammenkünfte mit seinen Abnehmern in den nächsten Ort des Nachbarkantons zu verlegen, dessen Gesetzgebung ihn weniger gefährdet (Hunziker). Der Kanton Genf ist seit dem Januar 1922 mit einer schärferen Verfogung des Narkoticamißbrauchs vorangegangen. Neben Geld- und Freiheitsstrafen kann auf Ehrverlust, befristete oder dauernde Schließung des betreffenden Betriebes, Publikation des Urteils und selbst bei Freisprechung Beschlagnahme der Ware erkannt werden. Strafverdoppelung tritt im Wiederholungsfalle ein oder wenn das Vergehen von einem Arzt, Apotheker usw. verübt wurde. Toxikomanische Personen können nach ärztlicher Untersuchung in eine Heilanstalt verbracht werden.

Soweit wir uns ein Urteil bilden konnten, sind Frankreich und Amerika die Länder des stärksten Cocainmißbrauchs. Der deutsche Cocainismus trägt

mehr sporadische Züge. Zum Teil mag das mit der ungünstigen wirtschaftlichen Lage zusammenhängen.

Die Internationalität des Cocainismus macht auch internationale Regelungen und Sicherungen notwendig, über die im therapeutischen Abschnitt noch gesprochen werden soll.

Symptomatologie.

Körperliche Erscheinungen.

Wie aus der Schilderung der pharmakologischen Wirkung des Cocains hervorgeht, erstreckt sich diese vor allem auf das Nervensystem; es ist daher natürlich, wenn unter den körperlichen Symptomen, die der Cocainismus hervorruft, die nervösen die erste Stelle einnehmen.

Soweit diese in engem Zusammenhang und unter dem Einfluß der psychischen Wirkung des Cocains stehen, sollen sie unter der psychischen Symptomatik betrachtet werden. Dies gilt z. B. von der Wirkung des Giftes auf das allgemeine motorische Verhalten. Die spezielle Beeinflussung des motorischen Apparates gehört zu den konstanten körperlichen Symptomen der Cocainvergiftung und äußert sich zunächst in einem ziemlich grobschlägigen Zittern, dessen Stärke der Giftzufuhr parallel geht, zuweilen sahen wir es schon nach Dosen von 0,03 g grobschlägig und frequent auftreten. Symptomatisch wichtiger, weil für Cocain charakteristisch, sind eigenartige grimassenhafte Bewegungen der Gesichtsmuskeln, vor allem mahlende Bewegungen der Kaumuskulatur. Gelegentlich haben wir auch trismusähnliche Zustände beobachtet. Diese Bewegungen sind unter den Cocainisten so bekannt, daß sie geradezu als Symbol für den Cocaingenuß nachgemacht werden. Sie können trotz anfänglicher Gegenwehr des Schnupfers sehr lebhaft werden und nach Abklingen der Anästhesie zu schmerzhaften Sensationen der Kiefer und Zunge führen. Mitunter werden sie als so peinlich empfunden, daß sie dem Cocainschnupfer Anlaß geben, das Zusammensein mit anderen zu vermeiden. Wir sahen als Residualsymptom diese Kaubewegungen zuweilen auch bei nüchternen Cocainisten, wie überhaupt Bewegungen wie die des Schnupfens und an die Nase fahrens von einigen automatisiert werden. Auch die Erregbarkeit der übrigen Körpermuskulatur steigert das Cocain sowohl in therapeutischer Dosis wie bei der Einnahme zu Genußzwecken, so daß es zu tonischen und klonischen Zuckungen kommen kann, die bei Cocainisten besonders häufig als Zuckungen des Kopfes, der Lippen und als Krämpfe der Finger auftreten; auch choreatische Bewegungen wurden (bei akuter Vergiftung) gesehen.

Die schwerste Art der motorischen Reizerscheinungen sind epileptiforme Krämpfe, die gar nicht selten durch Cocain hervorgerufen werden. Es sei hervorgehoben, daß sie ebenso bei einer erstmaligen und verhältnismäßig sehr niedrigen Gabe auftreten können wie bei hochgradig gewöhnten Cocainisten. Bei schweren Intoxikationen beherrschen sie das Symptomenbild, und der Cocaintod pflegt im epileptischen Koma zu erfolgen. Daß eine vorhandene Disposition ihre Auslösung begünstigt, beweist die Empfindlichkeit der Epileptiker gegen das Gift, die Wagner-Jauregg u. a. geradezu als diagnostisches Hilfsmittel empfohlen haben. Jedoch sind auch zahlreiche Fälle bekannt, in denen nach Cocain bei normalen Individuen ohne hereditäre epileptische Belastung derartige Krämpfe auftraten (z. B. Slayter). Wie die Epileptiker gegen Gifte wie Alkohol

und Cocain empfindlich sind, so reagieren die Alkoholiker anscheinend besonders stark auf Cocain. So berichtet da Costa von 4 Fällen, in denen Potatoren auf kleine Cocaingaben (0,025—0,075 urethral) konvulsivische Anfälle oder delirante Zustände bekamen, denen Amnesie folgte. Bei einem Kranken war die gleiche Reaktion — Kollaps, Konvulsionen, Delir mit angenehmen Halluzinationen — auch nach Haschischgenuß aufgetreten.

Es hat also den Anschein, als ob ein Nervengift bahnend für ein zweites wirken kann.

Bei Schnupfern scheinen Krampfanfälle äußerst selten zu sein. Wir beobachteten sie bei einem rückfällig ins Krankenhaus eingelieferten Patienten (Fall R. K.). Wird jedoch Cocain in hohen Dosen gespritzt, finden sie sich in zahlreichen Fällen, und das Bestehen einer Cocainepilepsie dürfte bei dieser Art von Cocainisten bedeutend häufiger nachweisbar sein als die Alkoholepilepsie unter den Trinkern. Es sei noch erwähnt, daß man bei den Krämpfen Beiß- und Schnappbewegungen beobachtet hat, wie sie höchstens bei Alkoholdeliranten vorkommen. Die Anfälle hinterlassen oft tiefe Amnesie. Der Mechanismus der Cocainkrämpfe ist noch nicht klargestellt. Wahrscheinlich handelt es sich um Rindenkrämpfe, doch kommt auch ihre Auslösung vom verlängerten Mark aus in Betracht, das ja ein sehr wichtiger zentraler Angriffspunkt für das Gift ist, wie aus der regelmäßig schon nach kleinen Dosen einsetzenden Beeinflussung von Atmung und Vasomotorium hervorgeht. Schwere Bulbärsymptome traten nach intraorbitalen Injektionen auf: Bradypnoe, Verlust der automatischen, bei erhaltener Spontanatmung; langanhaltende Blutdrucksenkung, Tachykardie und Mydriasis hielten tagelang an. Im Erholungsstadium bestand Polyurie. Stets bleibt nach Cocainmißbrauch ein Gefühl der Müdigkeit, der Schwere und Schwäche der Glieder zurück. Lähmungen als Folge der chronischen Giftzufuhr sind nicht bekannt geworden, wohl aber vereinzelt nach akuter Vergiftung, als deren Folgezustand auch ein Fall von spastischer Paraplegie der Arme und Beine beschrieben wurde (Tobias). Wie einige andere Nervengifte, z. B. das Adrenalin, so erhöhen auch kleine Cocaingaben die Sehnenreflexe, größere schwächen sie ab. Chronische Cocainisten haben meist leicht gesteigerte Reflexe. Pathologische Hautreflexe fehlen.

Ehe wir uns der Einwirkung des Cocains auf den sensiblen Nervenapparat zuwenden, sei noch einer Bewegungsstörung gedacht, die sicher nicht motorischer Natur ist, der Ataxie. Sie wurde bei mehreren Vergiftungsfällen gesehen und war statischer und kinetischer Art, aber auch ziemlich viele Cocainschnupfer gaben uns an, nach Abklingen der Euphorie, also im Rausch- und Depressionsstadium, eine Unsicherheit in ihren Bewegungen, Schwanken beim Gehen und Stehen, leichtes Vorbeitappen bemerkt zu haben, die sie dazu führte, Handlungen, die eine Zielsicherheit verlangen, wie Aufspringen auf die Bahn usw. zu vermeiden. Bei einem Schnupfer führte diese Unsicherheit zu einer komisch wirkenden Vorsicht, indem er alle Gegenstände krampfhaft fest anfaßt und genau zielen muß, wenn er sie irgend wohin legen will. Rombergs Phänomen oder Ataxie bei den bekannten Zielbewegungen haben wir auch im starken Cocainrausch nicht beobachtet. Erklärbar ist die Erscheinung der Gleichgewichtsstörungen durch eine anästhesierende Wirkung des Cocains auf das Labyrinth, die man auch für die Rollkrämpfe der Versuchstiere verantwortlich macht (Capaldo).

Gehören die motorischen Effekte des Cocains eigentlich den Nebenerscheinungen an, so ist seine Wirkung auf die Sensibilität von größter Wichtigkeit, und bekanntlich dankt das Gift seine Einführung in die Therapie der Fähigkeit, die sensiblen Nervenendigungen zu lähmen. Auf den Schleimhäuten macht sich schon bei lokaler Applikation die Abstumpfung der Nervenendapparate geltend. Geht das Gift in den Kreislauf über, so wird mitunter schon nach äußerst kleinen Dosen eine Totalanalgesie beobachtet, von der es nicht völlig sicher ist, ob sie zentral bedingt oder als durch die Blutbahn übertragen anzusehen ist. Für die letzte Auffassung sprechen Versuche von A. W. Meyer, der nach intravenösen Injektionen bei Tieren die Nervenstämme genau so druckempfindlich wie zuvor fand, ebenso die Empfindlichkeit einer durch Strangulierung aus der Zirkulation ausgeschalteten Extremität. Das umspülende Blut also mache die Nervenendplatten analgetisch. Doch wird die Tatsache, daß schon eine sehr geringe Menge und Konzentration eine Totalanalgesie bewirken kann, für den zentralen Mechanismus geltend gemacht. Ob Cocain übrigens in den Liquor übergeht und dort nachweisbar ist, scheint experimentell noch nicht festgestellt zu sein. Viel weniger als die Schmerzempfindlichkeit wird der Berührungs- und Tastsinn durch Cocain beeinflußt (vgl. S. 997). Was die Cocainisten betrifft, so sehen wir oft eine Herabsetzung der Schmerzempfindlichkeit, die nach größerem Giftkonsum bis zur völligen Aufhebung gehen kann, wie dies z. B. unser Fall R. F. sehr gut demonstriert. F. gab uns an, die Naht einer tiefen Fleischwunde, die er sich im Cocainrausch beigebracht hatte, nicht gespürt zu haben. Auch andere unserer Patienten zeigten uns Schnitt- und Brandwunden, deren Entstehung sie im Stadium des Rausches gar nicht bemerkt hatten. Andererseits haben wir uns überzeugt, daß ziemlich reichliche Prisen ohne Beeinträchtigung der Schmerzempfindlichkeit genommen werden können. Eine dauernde Schädigung der Sensibilität haben wir auch nach schwererem Giftabusus nicht beobachten können, und als einziges Restsymptom stellten Barde u. Benoit in ihren Fällen eine Hypalgesie fest. Temperatur- und Lagegefühlsstörungen bestanden nicht. Inwieweit den eigenartigen, uns sehr häufig berichteten Sensationen einer besonderen Leichtigkeit, einem Gefühl des Schwebens, des Aufhebens der Körperlichkeit, das die Cocainisten im euphorischen Stadium haben, wirklich eine Einwirkung des Mittels auf den Muskelsinn zugrunde liegt, kann nicht gesagt werden, vielleicht handelt es sich um eine zentrale (Kleinhirn?) Wirkung, vielleicht ist sie aber psychogener Art. Für die erste Vermutung spricht der allerdings vereinzelte Befund einer Störung der Schwereempfindung bei einem Cocainisten im Sinne der Gewichtsüberschätzung.

Ist für die therapeutische Einverleibung die Beeinflussung der objektiven Sensibilität das Ziel, so sind für die Symptomatik des Cocainismus deren subjektive Alterationen von noch größerer Bedeutung. Bilden doch die Parästhesieen die Grundlage für jene höchst charakteristischen Halluzinationen aus der Gefühlssphäre, von denen noch zu sprechen sein wird. Die Parästhesieen können sich schon nach mäßigen Cocaindosen äußern, vor allem in Juckreiz, der zuweilen äußerst heftig wird und besonders im Gesicht, an der Nasenspitze, den Ohren oder dem Nacken lokalisiert wird. Recht häufig kommt es zu dem Gefühl von Ameisenlaufen, Kribbeln und Stechen. Sehr ausgesprochen stellen sich oft schon nach einmaligen kleinen Dosen thermische Empfindungen ein, zunächst

meist Wärmegefühl, das als angenehm empfunden wird, danach Kälteschauer, die auch primär und anfallsweise auftreten können. Daß diese Empfindungen nicht immer mit der Beeinflussung der Körpertemperatur parallel gehen, konnten wir in einigen Versuchen feststellen. Doch besteht immerhin die Möglichkeit, daß die Hauttemperatur gleichsinnig mit den Temperaturempfindungen beeinflußt wird. Inwieweit neuritische Prozesse den Mißempfindungen zugrunde liegen, ist unsicher. Besondere Druckempfindlichkeit der Nervenstämme, wie sie der chronische Alkoholist aufweist, haben wir nicht gefunden (vgl. die Tierexperimente S. 998).

Wie bei dem Hautsinn, so kann der Einfluß des Cocains auf die übrigen Sinnesorgane auf zwei Wegen vor sich gehen. Es kann das Sinnesorgan peripher treffen. Dies trifft für den Geruchs- und Geschmackssinn zu. Beide Empfindungen werden schon durch kleine Prisen abgestumpft oder sogar aufgehoben, doch bleibt die Zunge für süße und saure Geschmacksreize noch empfindlich.

Oder aber die Wirkung ist eine zentrale über die corticalen Sinnesfelder, ein Weg, der für die höheren Sinnesorgane in Frage kommt. Hier wirkt das Gift zunächst erregend. Mit großer Übereinstimmung haben wir die Angabe erhalten, daß die Aufnahmefähigkeit für Gehörseindrücke nach Cocaingenuß erheblich geschärft ist, eine Tatsache, die sicher nicht durch Aufmerksamkeitssteigerung erklärt werden kann. Die Aufmerksamkeit ist vielmehr herabgesetzt. Die Leute vernehmen Geräusche, die der Nüchterne noch nicht hört, Tritte von Ankommenden usw. Subjektive Sensationen, wie Ohrenklingen, sind nicht häufig. Die ausgeprägteren rechnen wir den Trugwahrnehmungen zu. Daß auch die Sinnessphäre für die Gesichtswahrnehmung affiziert wird, geht aus den später zu erörternden Gesichtshalluzinationen hervor. Was uns von den Selbstbeobachtern als ein Schärfersehen bezeichnet wurde, das Erkennen kleinster Einzelheiten auf Tapetenmustern, Teppichen usw. ist anders, nämlich als psychisch bedingt zu deuten. Fest steht, daß größere Cocainmengen Skotome und Amblyopien hervorrufen können. Sie waren in unserem Fall N. N. sehr flüchtig. Bei Intoxikationen kennt man Amaurosen, die bis zu 4 Stunden dauerten, vereinzelt auch Doppelsehen. Wir haben den Eindruck, als ob Cocain die Dauer der Nachbilder verlängert, doch fehlen noch exakte Untersuchungen der Sinnesorgane unter Cocainwirkung. Wir fanden nur die Angabe, daß die Gefäße des Fundus nach 0,06 g schmaler als in der Norm erscheinen (Schilling). Ob in Cocainrauschzuständen, ähnlich wie es, wenn auch bestritten, vom Alkohol-Delir berichtet wurde, eine Gesichtsfeldveränderung besteht, kann nach unseren Untersuchungen dahin beantwortet werden, daß einmalige Gaben bis zu 0,05 g subcutan ohne Einfluß auf den perimetrischen Befund waren. Allerdings berichten uns sehr zuverlässige Selbstbeobachter, daß sie unter Cocain, freilich bei höheren Dosen, nur das scharf Fixierte deutlich sehen, alles andere Periphere sei verschwommen, das Gesichtsfeld sei „wie abgeblendet“, mitunter streifen- oder etagenförmig, selbst bei geschlossenen Augen hätten sie die Empfindung eines Nebels. Diese Erscheinungen sind wohl als Folge der Pupillenveränderung anzusehen.

Neben der Einwirkung des Giftes auf das periphere und zentrale Nervensystem bleibt noch die Beeinflussung des vegetativen zu schildern. Cocain erregt den Sympathicus. Auffälligstes Symptom dieser Reizung ist die Pupillenerweiterung, die bei direkter Umspülung bei tausendfacher und noch

geringerer Verdünnung eintreten kann, im übrigen individuell sehr wechselnder Mengen der Gifteinverleibung zu ihrem Eintritt bedarf. Die Pupillen sind bei den Cocainisten häufig verschieden stark erweitert. Die Erregung des Dilatators pflegt nicht zu maximaler Erweiterung der Pupille zu führen, hebt die Lichtreaktion nicht auf, auch lähmt Cocain im Gegensatz zum Atropin nicht die Akkommodation. Erhöhter Tonus des Sympathicus, wie ihn z. B. die Schwangerschaft macht, soll die Cocainempfindlichkeit des Auges steigern (Ury). Wir können diese Angaben nicht bestätigen, fanden die Empfindlichkeitsschwelle regellos wechselnd, vor allem aber auch bei normalen bereits bei so geringen Cocainkonzentrationen liegen, wie sie Ury für die Graviden als besonders niedrig hingestellt hat, wenn auch in einigen Versuchen ein Parallelismus von Cocainempfindlichkeit des Gesamtindividuums und der der Pupille bestand (Frantz). Auch die beiden anderen Zeichen der Hornerschen Trias, Erweiterung der Lidspalte und Protrusio bulbi gehören zur Cocainwirkung und geben dem Cocainisten das charakteristische Aussehen des Basedowoiden. Daß bei den weiter unten beschriebenen Symptomen von seiten des Vasomotoriums, des Darmtraktes, der Miktion und Diurese der sympathische Einfluß die causa movens ist, bedarf nur kurzer Erwähnung. Sehr wichtig und besonders für die Diagnostik verwertbar ist die oft profuse Schweißabsonderung der Cocainisten, die bis in die Abstinenzperiode hineinreicht, und im Gegensatz dazu das Sistieren des Speichelflusses während der Giftzufuhr, das, wie wir sahen, von einer profusen Absonderung von Speichel in der Abstinenzzeit abgelöst werden kann. Von einer Umkehrung der Sympathicuswirkungen bei Schizophrenen berichtet Bakody, welcher nach subcutaner Verabreichung von 0,02 g Blutdrucksenkung, Bradykardie, verlangsamte Atmung und Zunahme des Aschnerschen Zeichens beobachtete.

Eigenartig differenziert ist die Beeinflussung des Geschlechtslebens durch Cocain. Während die Mehrzahl unserer männlichen Kranken in Übereinstimmung mit den Angaben der Morphiococainisten eine depotenzierende Wirkung des Giftes zu konstatieren hatten, die selten in der Herabsetzung der Libido, häufiger in der Unfähigkeit der Erektion oder in dem Fortfall bzw. der Verzögerung der Ejakulation, bei schweren Cocainisten allerdings in völliger Impotenz bestand, gaben einige mit Bestimmtheit eine Steigerung ihrer sexuellen Erregbarkeit und Potenz an.

So berichtet ein junger Cocainist, daß er im Cocainrausch bis zu viermaligem Coitu käme. Auch in der Literatur finden sich Beispiele in beiden Richtungen. Einen besonderen Fall von Steigerung der sexuellen Erregbarkeit gibt Déjérine: ein Dentist, der in Ausübung seines Berufes zu dem Giftmißbrauch gekommen war und ihn hauptsächlich deswegen beibehielt, weil nach den Injektionen Pollutionen auftraten. Die als Folge der Opiumsucht auftretende Impotenz wird vielfach von Indern durch Cocain zu beheben getrachtet, das in Kalkutta schon 1902 verbreitet war (Bose). Uns selbst gab ein glaubwürdiger Beobachter an, daß bei ihm nach gingivaler Cocainpinselung ein mehrstündiger Priapismus bestand.

Von den weiblichen Cocainisten wird fast immer eine erhebliche Steigerung der Libido angegeben, eine Eigenschaft, der neben den psychischen Symptomen das Cocain seine Beliebtheit unter der Halbwelt verdankt. Wir haben keine Anhaltspunkte dafür gefunden, ob Cocainismus, wie es bei der Morphiumsucht der Fall ist, zu menstruellen Störungen führt.

Wodurch die Verschiedenheit in der Beeinflussung des Geschlechtstriebes bei Mann und Weib herzuleiten ist, bedarf noch der Erklärung. Andere Pharmaka wirken ja bei beiden gleichsinnig, sei es wie das Yohimbin

stimulierend oder wie das Morphin bei chronischem Gebrauch abschwächend. Vielleicht erklärt sich der Unterschied der Wirkung aus der verschiedenen Wertigkeit der sympathischen Beeinflussung. Für den Mann wäre ja die Tonisierung des Sympathicus infolge der Gefäßkontraktion, die der Füllung der Schwellkörper entgegenarbeitet, ein größeres Hindernis bei dem Geschlechtsakt, und in der Tat ist die Libido des Mannes am wenigsten herabgesetzt. Vielleicht erklärt sich so auch die Uneinheitlichkeit in der Wirkung auf die männliche Sexualfunktion, indem die Ansprechbarkeit der sympathisch versorgten Gefäße individuell wechselt. Dann wäre die Differenz sowohl in individueller wie in genereller Hinsicht nur eine scheinbare, und Cocain würde nicht als antilibidinös, sondern eher als triebsteigernd zu gelten haben, eine Wirkung, die bei dem Gebrauch der Droge anscheinend regelmäßig und mit großer Stärke eintritt. Wird doch den Karawanen in Peru neuerdings behördlich das Mitführen von Frauen vorgeschrieben, um sodomitische Handlungen der durch den Cocaingenuß sexuell erregten Männer zu verhindern. Wir haben Hinweise dafür, daß durch Cocainmißbrauch eine Tendenz zur Pervertierung des Geschlechtslebens eintreten kann; (sadistische, masochistische Neigungen, Voyeurtum usw. vgl. Krankengesch.) eine Umkehr der Triebrichtung als direkte Folge des Cocainismus halten wir für unwahrscheinlich. Jedoch steht es fest und wird auch durch Zeugnisse aus anderen Ländern bestätigt, daß die Verbreitung der Cocainsucht innerhalb homosexueller Kreise eine ganz auffällig große ist. Man hat uns wiederholt angegeben, daß erst in der Zeit des Cocainabusus die homoerotische Anlage des Betreffenden zum Durchbruch kam. Auch von homosexuellen Handlungen Nichtinvertierter im Cocainrausch hörten wir Beispiele. Man könnte erwägen, ob die depotenzierende Wirkung des Giftes zu inverser Betätigung verleitet. Wahrscheinlicher ist uns der suggestive Einfluß des Milieus. Doch soll nicht bestritten werden, daß dem Fortfall von Hemmungen der Cocainrausch günstig ist und so dem bisher verdrängten Grundtrieb Entfaltungsmöglichkeit gegeben wird. Solche Enthemmungen finden ja auch in den Wirkungen anderer Narkotica ihre Analogie, so etwa in dem Fall eines 39jährigen Arbeiters, der schon durch geringe Alkoholmengen zu homosexuellen Handlungen angeregt wird, obwohl er verheiratet ist, 2 Kinder hat und nüchtern gegen homosexuelle Betätigung Abscheu zeigt (Deutsch). —

Die körperlichen Erscheinungen, soweit sie nicht nervöser Natur sind, spielen mehr die Rolle von Nebenwirkungen. Immerhin ist ihre Erörterung wichtig genug, nicht nur um der vollständigen Erfassung der Cocainwirkungen, sondern auch deshalb, weil sie zur Frage etwaiger Beziehungen zwischen den körperlichen und psychischen Manifestationen des Giftes Material beibringen.

Man muß bei der Bewertung der hier vorkommenden Veränderungen unterscheiden, was unmittelbare Cocainwirkung und was erst mittelbar durch Erschöpfung des Nervensystems und allgemeinen Niedergang, besonders des Ernährungszustandes, hinzukommt; sodann die Zeichen des aktuellen Giftgenusses von den Folgen chronischen Mißbrauchs. Diese Unterscheidung wird, wenn auch nicht durchgängig, zusammenfallen mit jener der flüchtigeren, funktionellen Abartungen einerseits und der bleibenden, zum Teil anatomisch faßbaren Veränderungen andererseits. Die ersteren sind, soweit sie zentral bedingt sind, fast ausschließlich Erregungssymptome am Sympathicus, soweit sie peripher angreifen, Lähmungen des sensiblen Nervenendapparates; die

letzteren sind entweder indirekter Natur oder sie sind lokale Schleimhautveränderungen.

Von den inneren Organen wird regelmäßig das Kreislaufsystem ergriffen, und zwar schon bei geringen und erstmaligen Gaben. Schon nach Dosen von 50 mg subcutan konnten wir in Übereinstimmung mit Erlenmeyer Erhöhung der Pulsfrequenz um etwa 20 Schläge feststellen, die nach etwa 10 Minuten ihr Maximum erreichte, nach 15—20 Minuten wieder abklang. Auch in eigenen Schnupfversuchen konstatierten wir Pulsbeschleunigung, fast regelmäßig begleitet von den Sensationen der Palpitation und eines bei stärkeren Dosen bis zur Präkordialangst sich steigernden, etwa nach 15 Minuten sich einstellenden Oppressionsgefühls auf der Brust, das uns sehr an die Adrenalinwirkung erinnerte. Diese subjektiven Sensationen scheinen übrigens in späteren Stadien der Cocainsucht weniger deutlich zu sein, oder aber sie erregen wahrscheinlich weniger die Aufmerksamkeit des Patienten. Sehr eindrucksvoll erwies sich in unseren darauf gerichteten Untersuchungen (hierbei wurden immer 0,05 g salzsaures Cocain subcutan verabreicht) die große Variabilität, mit welcher die einzelnen Symptome der Cocainwirkung führend auftraten, und wie auch Symptome am gleichen Apparat z. B. Tachykardie und Blutdruckerhöhung weitgehend unabhängig voneinander erscheinen können. Durch solche Beobachtungen erhalten die Berichte der Cocainisten, bei welchen bald dieses, bald jenes körperliche Zeichen besonders hervorgehoben wird, ihre Rechtfertigung. So bot eine Versuchsperson eine Pulssteigerung von 80 auf 152, der Atemzahl von 16 auf 28 bei kaum merklicher Pupillenerweiterung (6,5 auf 7,0 mm nach Haab); bei einer anderen Person bei geringer Alteration des Kreislaufs (Puls von 80 auf 96, Blutdruck von 105 auf 115) starke und anhaltende Präkordialsensationen, Wärme- und Kälteschauer bei Temperaturabfall von 36,8° auf 36,0° und einer Pupillenerweiterung von 6 auf 7,5 mm; wieder bei anderen Personen trat nach 25 Minuten Tachykardie bis auf 120 (von 80) ein, während der Blutdruck in der gleichen Zeit von 115 auf 103 sank. Schließlich ist auch darauf hinzuweisen, daß auch beim gleichen Individuum die Erscheinungen zu verschiedenen Zeiten verschieden nach Aufeinanderfolge und Intensität sich manifestieren können. Auch braucht durchaus nicht immer der körperlich exzitierenden Wirkung die psychische parallel zu gehen (vgl. hierzu Frantz).

Die Beobachtungen zeigten, daß in mäßigem Grade auch der Blutdruck erhöht wird, ebenfalls übrigens von flüchtiger Dauer und von der Weitereinnahme abhängig. Diese Blutdruckerhöhung wird einem vasoconstrictorischen Einfluß des Alkaloids zugeschrieben, wie er ja auch bei peripherer Applikation in der Anämisierung der Haut und der Schleimhäute zum Ausdruck kommt, bei schweren Vergiftungen, also im Lähmungsstadium, aber von einer Blutdrucksenkung abgelöst wird.

Wie es bei genügender Konzentration des Giftes auch auf resorptivem Wege zur Analgesie, und zwar einer Totalanalgesie kommen kann, so kommt es ebenfalls bei Resorption größerer Quantitäten zur Hautanämie. Ob sie aber nicht zentraler Herkunft ist, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls ist für die Höhe der Cocainwirkung das blasse Gesicht typisch. Diese Blässe ist meist nur eine, wenn auch sehr deutliche, Verstärkung des auch sonst bestehenden bleichen Aussehens dieser Patienten. In einigen Fällen haben wir cytologische Blutuntersuchungen vorgenommen, die nichts ergaben als eine mäßige Anämie,

wie sie auch ohne Cocain bei Großstädtern, noch dazu bei so ungeregelter Lebens- und Ernährungsweise, vorkommt. Von einer besonderen Störung der Hämatogenese, wie sie Morselli beschreibt, haben wir nichts gesehen. Bei Cocainkarenz haben wir auch bei langgewohnten Cocainisten keine Besonderheiten des Gefäßsystems feststellen können mit Ausnahme eines etwas labilen, manchmal sogar leicht irregulären Pulses, jedoch dies bei der Minderzahl der beobachteten Fälle. Die fast immer beobachtete geringe Erhöhung der Atemfrequenz: die sich gleichzeitig mit einer Verflachung der Atemzüge einstellt, kann bei stärkeren Dosierungen geradezu keuchenden Charakter annehmen. Bei schwereren Intoxikationen kommt es zu Bradypnoe, zu Cheyne-Stokesschem Atemtyp, schließlich kann Atemlähmung bei weiterschlagendem Herzen erfolgen.

Das blasse Gesicht des Cocainberauschten ist fast immer schweißbedeckt. Dieser ebenfalls dem sympathikotonischen Syndrom zuzurechnende Schweißausbruch steht zuweilen im Dienste der Wärmeregulation. Von fast allen Cocainisten wird ja ein subjektives Wärmegefühl angegeben, das von Kälteschauern abgelöst wird. Wir ersehen daraus das wechselnde, zum Teil durch das Nachlassen der Giftwirkung und ihrem Wiedereinsetzen nach neuen Prisen bedingte Spiel der Vasomotoren, bis schließlich bei genügender Sättigung die Constrictoren die Oberhand gewinnen. Der Schweißausbruch erfolgt aber zumeist bei blasser Haut und wird von den Betreffenden ganz richtig selbst als „kalter Schweiß“ angegeben. Die unabhängig von der Temperatur bestehende reine Sekretionstätigkeit überwiegt demnach. Lemaire hat bei Cocainisten, die sich eines Nasensprays bedienten, angeblich Temperaturen bis 40° (?) beobachtet.

Wir selbst haben bei unseren Beobachtungen nur geringe Temperaturschwankungen verzeichnet, im Gegensatz zum Tierexperiment, wo solche sich markanter ausprägen. Besonders achteten wir auf Beziehungen zwischen Hitze- und Kältegefühlen und dem objektiven Wärmegrad der Haut und der Schleimhäute (Mundmessung). Es zeigte sich dabei, daß etwa in der Hälfte der untersuchten Fälle die Temperatur um einige Zehntelgrade absank und diese Senkung subjektiv fast immer ebenso zum Ausdruck kam wie die in etwa gleicher Höhe sich bewegenden Steigerungen.

Mit der Kontraktion der Hautgefäße und einer entsprechenden Überfüllung des Splanchnicusgebietes hängt wahrscheinlich die sehr konstante Erscheinung zusammen, daß sich Stuhldrang einstellt und oft ein breiiger, sogar dünner Stuhl entleert wird. Dieses Symptom der vermehrten Peristaltik ist ebenso initial und ebenso flüchtig wie das obenerwähnte Oppressionsgefühl. Bei chronischem Cocainismus soll sich zuweilen Obstipation einstellen. Wir konnten das nicht beobachten, haben im Gegenteil auch bei alten Cocainisten nach der ersten Prise des Abends prompt Stuhldrang auftreten sehen.

Auch die Verminderung der Magensaft- und Speichelsekretion sowie die Lähmung der sensiblen Magennerven überdauert den akuten Cocaineffekt nicht. Auf ihr beruht das Fehlen jedes Hungergefühls, das ja die alten Coqueros so auffällig kennzeichnete, ja die oft bis zum Ekel gehende Abneigung gegen feste Speise bei gleichzeitigem, durch die Austrocknung der Mundhöhle hervorgerufenem Durst. Wie flüchtig diese Wirkung ist, davon konnten wir uns häufig überzeugen. Es können nämlich nach dem dem Rausch folgenden Schlafe bei enorm gesteigerter Appetenz ansehnliche Nahrungsmengen eingenommen werden, und der bei Entwöhnungskuren einsetzende Hunger hat geradezu die

Dignität eines Abstinenzsymptoms. Ernstliche Dauerstörungen, wie sie gelegentlich als Appetitlosigkeit, Diarrhöen, Erbrechen beschrieben worden sind, haben wir nur selten beobachtet, kennen jedoch einen Fall, der allerdings mit Morphiumsucht vergesellschaftet war und bei dem es nach Aussetzen des Cocains regelmäßig zu solchen Gastralgien kam, daß diese immer wieder neuen Anlaß zur Wiederaufnahme des Giftkonsums bildeten. Daß eine allgemeine Schädigung des Organismus auch den Verdauungsapparat in Mitleidenschaft ziehen kann, ist selbstverständlich.

Neben der quälenden Trockenheit macht sich bei manchen, wohl als Folge verminderter Sekretion im oberen Respirationstrakt eine von dem subjektiven Symptom des Kratzens im Hals begleitete Heiserkeit bemerkbar, die wir bei leidenschaftlichen Cocainisten oft als chronische Erscheinung gefunden haben.

Untypisch sind die Erscheinungen am Harnapparat. Die Angaben über aktuelle Wirkungen sind sehr inkonstant, die allgemeinen Befunde gering. Man findet in der Literatur Bemerkungen über Polyurie und Pollakisurie, zuweilen haben wir beides, zuweilen nur eins von beiden, meist aber ganz regelrechte Sekretions- und Miktionsverhältnisse beobachtet. Vereinzelt fanden wir die Angabe, daß auf der Höhe der Cocainwirkung die bei der Miktion normalerweise auftretenden Sensationen an der Urethralschleimhaut entweder fehlten oder auch, daß sie einen anderen, wollüstigen Charakter angenommen hatten. Der Harn bot weder während der Karenz noch nach Cocain-Nächten irgendwelche Besonderheiten dar. Besonders haben wir dabei auf Grund gewisser früherer Beobachtungen auf Zucker- und Glykuronsäureausscheidung gefahndet; daß wir beides — ebenso übrigens auch Albumen und krankhafte Formbestandteile — vermißten, erscheint uns, wie wir unten noch auseinandersetzen werden, nicht besonders überraschend, ebensowenig wie der negative Ausfall des Cocainnachweises im Harn.

Von höherem Wert, besonders für die Diagnose, sind die Haut- und Schleimhautmanifestationen des Cocains. Daß stärkerer Abusus zu Exanthemen führen kann, ist den Cocainisten selbst wohlbekannt, die von „Kokspickeln“ sprechen, die sie allerdings auf fälschende Verunreinigungen zurückzuführen geneigt sind, andererseits auch andere banale Dermatosen, die sich bei diesen meist schlecht gepflegten Leuten finden, als spezifisch cocainbedingt ansehen möchten. Die Reaktionsbereitschaft der Haut zeigt sich jedoch auch bei diesem Arzneiexanthem als außerordentlich individuell. Sie ist offenbar unabhängig von der Größe des Giftquantums und scheint auch nicht nach Art einer Idiosynkrasie konstant bei den gleichen Personen aufzutreten. Ein näheres Studium dieser Manifestationen verdanken wir Pulay in Wien. Er hat im Anschluß an zahnärztliche Cocaininjektionen kleinfleckige, linsen- bis 10-Pfennigstückgroße Eruptionen gesehen, die einen Stich ins Bläuliche zeigten und sich durch ihre scharfe Begrenzung von den seborrhoischen Erythemen unterschieden. Sie waren an den Verlauf des Trigeminus scharf fixiert und erschienen bei cocainempfindlichen Patienten am Morgen nach der Behandlung, während am Abend des Behandlungstages Krampfanfälle aufgetreten waren. Dieses Exanthem scheint für den Dermatologen einen recht typischen Charakter zu haben, indem Pulay lediglich auf die Hauteruptionen hin die Diagnose Cocainismus in fünf Fällen stellte, in denen die Patienten ihre Leidenschaft zunächst zu verheimlichen

gesucht hatten. In wenigen Fällen sind uns solche Exantheme gezeigt worden, die jedoch einen mehr urticariellen Charakter hatten, dementsprechend flüchtig waren und mit heftigem Juckreiz einhergingen. Irgendwelche, besonderen Wahrnehmungen haben wir im übrigen an der Haut nicht machen können. Dermographismus, auf den wir als sympathikotonische Reizerscheinung besonders geachtet haben, war niemals besonders ausgesprochen, ebenso haben wir weder trophisch bedingte Formveränderungen an den Nägeln, auf die früher einmal hingewiesen wurde, finden, noch auch Erlenmeyers Beobachtung, daß sich ihre freien Ränder intensiv braun färben, bestätigen können. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, daß wir es im Gegensatz zu Erlenmeyer meist mit Cocainschnupfern zu tun hatten. Wo es sich um Personen mit gewohnheitsmäßigem Verbrauch von Cocaininjektionen handelte, haben wir nie kleine, derbe Infiltrate oder pigmentierte Stellen als Residuen dieser Spritzen vermißt. Häufig sahen wir an den Händen der Cocainisten kleine Brand- oder Verletzungsnarben, die anamnestisch mit der Totalanalgesie des Rausches in Beziehung gebracht wurden. In zwei Fällen sahen wir von der chronisch entzündeten Haut der Nasenlöcher aus ein Erysipel entstehen.

Ein Symptom von außerordentlicher Prägnanz und fast absolutem diagnostischem Wert sind die Schleimhaut- und Knorpelveränderungen der Nase, die ja erst im großen Umfang zur ärztlichen Kenntnis gelangen konnten, seitdem die Prise die übliche Applikationsart geworden ist. L. Natansohn in Moskau, der sich an einem großen Material von chronischen Cocainisten mit diesen Veränderungen eingehend beschäftigt hat, ist der Ansicht, daß Cocaingebrauch früher oder später regelmäßig zu einer Perforation des Nasenseptums führt. Vor ihm hatte schon Casparjanz an der Hand von 2 Fällen und in Frankreich Hautant auf derartige Perforationen aufmerksam gemacht.

Von 86 Schnupfern, die Natansohn rhinoskopierte, waren nur 3 ohne Nasenveränderungen; bei 78 bestanden Perforationen, bei 2 frische, bei 3 vernarbte Ulcerationen. Genauere Erhebungen stellte Natansohn bei 62 dieser Fälle an mit dem Ergebnis, daß einer großen Zahl der Cocainisten die Perforation gar nicht bekannt war, daß sie sich bei allen im knorpeligen, nie im knöchernen Teil des Septums befand, ihre Größe von 1 Pfennig- bis 10 Pfennigstückgröße schwankte, bei kleineren, meist dünnrandigen Perforationen mehr runde, bei größeren, mit dickeren Rändern mehr ovale Formen vorherrschten. Zum Teil waren die vernarbten Flächen borkig belegt, ohne daß übler Geruch bemerkt wurde. Bei 7 Patienten war der Nasenrücken im knorpeligen Teil eingesunken. Der Geruchssinn war bei fast allen erhalten, bei einigen herabgesetzt. Der übrige Nasenrachenraum war ohne krankhafte Veränderungen. Die in Moskau beobachteten, vorwiegend jugendlichen Cocainisten (zwischen 14 und 30 Jahren) waren in ihrer Mehrzahl seit etwa 2—3 Jahren dem Cocaingenuß ergeben, einige Fälle sind mit Sicherheit beobachtet worden, bei denen sich die Perforation innerhalb weniger Wochen und Monate vollzogen haben muß. Histologisch ergab sich: Auflockerung des hyalinen Knorpels, degenerative Veränderungen an den Perforationsrändern und zum Teil bindegewebiger Ersatz, kleine lymphoide oder entzündliche Infiltrate in der Submucosa, Anämie, zuweilen von der Peripherie her epidermisartige Umwandlung der Epithelien, Verhornung. In Ergänzung dieser Befunde berichtet Professor Natansohn, daß er seitdem, bis zum November 1922, in der Privatpraxis noch einen Fall, in der Klinik 10 derartige Fälle gesehen habe. (Briefliche Mitteilung, für die wir auch hier verbindlichst danken.)

Diesen Ergebnissen bleibt uns kaum etwas hinzuzufügen. Wir wollen lediglich darauf hinweisen, daß von manchen unserer Cocainisten die Abstoßung des Knorpels innerhalb kurzer Zeit (2—3 Monate) verfolgt wurde und sie sich selbst die Sequester entfernten, was schmerzlos habe geschehen können. Diese Patienten

wiesen dann jene im vorderen Teil eingesunkene, im ganzen verdickte Nase auf, oft genug mit akut-entzündlichen Reizerscheinungen und impetiginösen Eruptionen, ein Bild, das in jenen Kreisen unter dem Namen der „Koksnase" wohlbekannt ist. Einer unserer Patienten, der vor seiner Cocainzeit wegen einer angeborenen Anomalie nur durch das eine Nasenloch Luft bekam, erzählte uns, daß er jetzt auch durch das früher verstopfte atmen könne. Die Rhinoskopie ergab als Erklärung eine große Perforation des Septums, wie denn überhaupt in einer Anzahl von Fällen eine den Cocainisten unbekannte Perforation durch die Untersuchung nachgewiesen werden konnte. Bei einem sehr vorgeschrittenen Fall wurde auch eine Atrophie der Muscheln bemerkt. Häufig besteht sanguinolenter Ausfluß, bei Aussetzen der Prisen und Nachlassen der Anästhesie oft genug heftige Schmerzen, die gern auf Verunreinigungen des verwendeten Präparates bezogen werden, die aber zweifellos auch nach Verbrauch reinen Cocains auftreten können; muß doch auch bei Gebrauch unverfälschter Präparate der rein mechanische Insult des fortwährenden Schnupfens bei einer — und dies ist wohl das Entscheidende — betäubten Schleimhaut in Betracht gezogen werden, wozu sich noch der anämisierende Einfluß im Sinne einer Ernährungsstörung gesellen mag. Die heftigen Nasenschmerzen zwingen manche zur Aufgabe der Prise und nötigen sie zur oralen Zufuhr. Die meisten greifen aber dann erst recht zum Cocain, das nun schon um seiner anästhetischen Wirkung genommen wird, so daß Reizung der Schleimhaut und Lähmung ihrer sensiblen Nerven in dauerndem Wechselspiel sich befinden. Daß die Resorption an einer entzündeten Schleimhautfläche noch beschleunigter vor sich geht, wurde schon erwähnt. Wir haben bei unseren Cocainisten übrigens häufig nicht bloß eine chronische Abstumpfung des Geruchssinnes, sondern auch eine des Geschmacks festgestellt. Es wäre sonst auch kaum verständlich, wie leicht sie sich mit verfälschten Präparaten betrügen lassen, die auch nur bei geringer Übung des Kostenden eine Beimengung z. B. auch von Novocain verraten.

Indem wir nun noch auf einige mögliche Veränderungen des Stoffwechsels eingehen, kommen wir zu der schwer entscheidbaren Frage, inwieweit das Cocain als solches, inwieweit die gesamte Lebensführung der Cocainisten zu besonderen Erscheinungen Anlaß gibt.

Erlenmeyer berichtet, daß seine Morphinisten, die sich jahrelang in gutem Ernährungszustand gehalten hatten, rasch verfielen, sobald sie Cocain dazunahmen und in wenigen Monaten Körpergewichtsverluste von 20—30% aufwiesen. Dabei bestand keine verminderte Nahrungsaufnahme, kein Magenkatarrh. Im Gegenteil betont Erlenmeyer sogar später, daß der Magen der Morphiococainisten im allgemeinen widerstandsfähiger als der der reinen Cocainisten sei. Wenn es also trotzdem bei seinen Fällen zu einer Abzehrung, zu einer „erheblichen Entfettung" gekommen ist, so deutet das schon darauf hin, daß entweder eine schlechte Ausnutzung oder eine gesteigerte Verbrennung stattgefunden habe, eine Frage, die bis jetzt nicht entschieden ist. Deutlich geht aber aus diesen Beobachtungen hervor, daß Cocain auf keinen Fall ein Sparmittel im Stoffwechsel sei, wie man früher geglaubt hatte, indem man aus dem Schwinden des Hungergefühls sehr weitgehende Schlüsse gezogen hatte (vgl. S. 1000). Nun hat man bei menschlichen akuten Cocainvergiftungen Erscheinungen beobachtet, die zunächst als Zeichen verringerter Verbrennungen

imponieren könnten. In dem von Bohne mitgeteilten Fall einer versehentlichen Selbstvergiftung, der von Wohlgemuth chemisch verfolgt wurde, kam es nach Einnahme von 0,75 g Cocainhydrochlorid zu einer sechstägigen ununterbrochenen Ausscheidung von Glykuronsäure, die zum Teil an Cocain und Campher (den der Patient in größeren Mengen bekommen hatte) gekoppelt gewesen sein mag, zum Teil als Phenolglykuronsäure nachgewiesen wurde, ohne daß aber vermehrte Phenolausscheidung Anlaß zur Steigerung erhöhter Glykuronsäureausfuhr gegeben haben konnte. In den ersten 3 Tagen war neben der Glykuronsäure auch Glykose nachweisbar. Die Deutung Wohlgemuths geht nun dahin, daß das Cocain schädigend auf die Oxydationskraft des Körpers gewirkt habe, der damit die Fähigkeit verlor, Traubenzucker und Glykuronsäure wie unter gewöhnlichen Umständen total zu verbrennen. Ein Teil des Traubenzuckers werde bis zur Glykuronsäure zersetzt und diese dann mit Phenol gepaart ausgeschieden. Wohlgemuth stützt sich dabei auf Versuche von Hoppe-Seyler, Araki und Zillesen, die am cocainvergifteten Hunde Glykosurie nachgewiesen haben. Auch in der ausländischen Literatur finden sich entsprechende Versuchsergebnisse. Maestro fand bei Kaninchen unter Cocain neben Verminderung der Diurese und der Harnstoffausscheidung ebenfalls eine Vermehrung der reduzierenden Substanzen; Bonanni eine an der Schwefelausscheidung gemessene Herabsetzung der Oxydation in den Geweben. Frank, Underhill und Black bemerkten bei cocainvergifteten Hunden und Kaninchen einen hemmenden Einfluß auf den N-Stoffwechsel und eine erhöhte Milchsäureausscheidung.

Aber bei all diesen Befunden, einschließlich dem von Wohlgemuth, wird man nicht außer acht lassen dürfen, ob es sich hier nicht einfach um sekundäre, von dem durch Respirationsschwäche oder -lähmung herbeigeführten Sauerstoffmangel abhängige Symptome handelt. Und ein solcher höchst bedrohlicher Sauerstoffmangel lag ja gerade in dem angeführten menschlichen „Experiment" vor. In einem von Hempel mitgeteilten Suicidfall, in dem es zu einer Zuckerausscheidung von 3% gekommen war, hatten ebenfalls Krämpfe stattgefunden. Wirkliche Geltung für eine direkt oxydationsherabsetzende Wirkung des Cocains könnten demnach nur Stoffwechseluntersuchungen an nicht Dyspnoischen beanspruchen. In diesem Zusammenhang sei nun nochmals auf unseren wiederholt erhobenen Befund des völligen Mangels an reduzierenden Substanzen im Harn solcher Personen hingewiesen, die die Nacht zuvor sich erhebliche Mengen von Cocain einverleibt hatten. Sodann erwähnten wir bereits den außerordentlichen Appetit, den derartige Cocainisten am nächsten Tage zeigen, und unter dessen Einfluß eine genügende Kompensation stattfindet für den Nahrungsmangel während des Cocaingenusses; wegen der ihn begleitenden motorischen Unruhe bedarf es ja ganz besonders der Nachfuhr an Brennmaterial. Im übrigen aber müssen wir auch sagen, daß der Ernährungszustand unserer Beobachteten so lange kein ungünstiger ist, als nicht wirtschaftliche Schwierigkeiten, Perioden vermehrter Ausschweifungen usf. hierzu besondere, leicht übersehbare Veranlassungen liefern. Mehrere waren tuberkulös, fast alle luetisch infiziert. Besonders ist uns noch aufgefallen, daß sie, in geordnete Verhältnisse verbracht, sehr rasch ansetzen und sich erholen.

Hiermit kommen wir abschließend zu jenen Veränderungen des Allgemeinzustandes, zu denen ein chronischer Cocainmißbrauch führen kann, die aber

kurz erledigt werden können, da sie natürlich keine spezifische Cocainwirkung darstellen. Erlenmeyer (l. c.) berichtet von seinen Morphiococainisten, daß sie sehr schlecht aussehen, bleich, grau; von den südamerikanischen Coqueros wird sogar ein ikterisches Aussehen berichtet. Wir möchten auch diese Wirkungen für indirekt halten. Ein leidenschaftlicher Cocainist ißt und schläft wenig, und dazu ist er noch in ständiger Bewegung, gestenreich, tanzlustig und unter Umständen nächtelang in seinen Verfolgungshalluzinationen wie gehetzt unterwegs. Selbst in der Abstinenz kann die Schlaflosigkeit weiter bestehen, und der unregelmäßig behandelte Magen braucht Zeit, um sich wieder an Nahrungszufuhr zu gewöhnen.

Es bliebe hier noch die Frage aufzuwerfen, inwieweit habitueller Cocaingenuß auf die Nachkommenschaft influiert. Wir selbst besitzen hierüber keine Erfahrungen. Jedoch berichten Courtois - Suffit und Giroux über einen Mann, der täglich etwa 4 g schnupfte und 4 Kinder hatte. Das erste, vor der Cocainintoxikation erzeugte, war vollkommen gesund, das zweite, aus der Anfangszeit seines Cocainismus stammend, war schwächlich, doch intelligent, während die beiden letzten Idioten waren. Vielleicht liegen hier ähnliche Verhältnisse wie beim Alkoholismus vor, was aber mit dieser einmaligen Beobachtung unmöglich zu entscheiden ist.

Zusammenfassend wird man sagen dürfen, daß der moderne Cocainismus auch auf körperlichem Gebiet weniger verwüstend wirkt als sein Vorläufer, der Morphiococainismus der 90er Jahre mit der einzigen Ausnahme der Nasensymptome, die eben durch die jetzt herrschende Prise hinzugekommen sind. Ob nicht gerade durch dieses verhältnismäßig symptomenarme, ungefährlich erscheinende Bild Sorglosigkeit und Gewissenlosigkeit der Cocain konsumierenden und -vertreibenden Kreise genährt werden, bleibt eine andere Frage.

Anhangsweise sei hier noch kurz von Novocainvergiftungssymptomen berichtet, da wie erwähnt, das Novocain bei den Verfälschungen besonders gern benutzt wird. Aus der medizinischen Praxis kennt man, z. B. nach Injektion von 0,5 g plötzlichen Kollaps, Streckkrämpfe, Totalamaurose, Skotome. Noch bedrohlichere Erscheinungen kennt man aus zufälligen intravenösen Injektionen (A. W. Meyer). Es kann zu eigentümlichen Schlafzuständen kommen, bei denen die Patienten auf Anruf reagieren und auch außerhalb des Injektionsbezirkes eine Anästhesie aufweisen, andere leiden unter Tachykardie, Palpitationen, Kopfschmerzen, Durst. Wir selbst haben gesehen, daß Cocainisten, die versehentlich einen ganzen Abend reines Novocain geschnupft hatten, nicht ohne euphorische Wirkung blieben, was natürlich auch auf Autosuggestion beruhen kann. Bei einem von ihnen trat ein flüchtiges urticarielles Exanthem auf.

Autoptische Befunde. Die wenigen Obduktionen, die bei akuten Cocainvergiftungen vorgenommen wurden, haben — wie auch sonst bei Alkaloidvergiftungen — keine besonderen Veränderungen erkennen lassen. Wie durch andere Krampfgifte, so kommt auch unter Cocain, wenn Konvulsionen stattgefunden haben, eine rasch sich einstellende, stark ausgeprägte und lange anhaltende Totenstarre zustande. So wird von Fagerlund ein Fall beschrieben, wo nach Einnahme von 1 Kaffeelöffel salzsauren Cocains $^1/_2$ Stunde später der Tod eintrat. Trotz der warmen Jahreszeit bestand noch 2 Tage nach dem Tode starke Leichenstarre (Waden „hart wie Holz"). Andererseits gibt es tierexperimentelle Erfahrungen an Kaninchen, bei denen gerade die Cocainvergiftung verlangsamend auf die Totenstarre einwirkt (Pilz).

Auch für die Organveränderungen gibt es lediglich einige unspezifische Erscheinungen, so am Gehirn Tigrolyse, eine Wirkung, die das Cocain besonders mit Morphin und Strychnin gemeinsam hat.

Ebensowenig sind in diagnostischer Beziehung so allgemeine Angaben zu verwerten, wie solche, daß man nach protrahierten Vergiftungen Degenerationserscheinungen an den Ganglienzellen des Gehirns und Rückenmarks gefunden habe oder denen von Montalti, der Blutreichtum in Leber, Milz, Nieren und im Zentralnervensystem fand.

Schwierig gestaltet sich auch für den forensischen Chemiker die Aufgabe des Cocainnachweises in Leichenteilen. Popp hat auf Grund der in der Literatur mehrfach erwähnten Angabe, daß Cocain in Leichenteilen noch etwa 14 Tage nach dem Tode nachweisbar sein soll, an Kaninchen, die mit Cocain bzw. Novocain gespritzt worden waren, folgende Resultate erhalten: Bei Cocain gelang es nur in einem Fall, und zwar 3 Stunden nach dem Tode, Cocain an der Injektionsstelle durch die Permanganat- und Jodsäurereaktion, sowie durch seine anästhesierende Wirkung festzustellen. Es sind demgemäß alle Angaben, die sich auf den Cocainnachweis nach längerer Zeit beziehen, mit großer Vorsicht zu bewerten, da sich eben die Zersetzung sehr schnell vollzieht.

Zum Nachweis von Cocain im Harn, der ja auch für die Untersuchung am Lebenden in Betracht käme, soll man den alkalischen Harn mit Äther digerieren. Der sirupöse Ätherrückstand muß bitter und abstumpfend schmecken, mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt Benzoesäuregeruch geben und die Kaninchen-Cornea anästhesieren, nachdem das Cocain des Rückstandes durch Salzsäure ins salzsaure Salz verwandelt wurde.

Psychische Erscheinungen.

Größer noch als bei den körperlichen Erscheinungen finden wir die Variationsbreite des seelischen Effektes, die die Cocaineinnahme hervorruft. Es kann bei einem gesunden Individuum eine Injektion von 0,03 g einen stürmischen, viele Stunden anhaltenden Erregungszustand mit deliranten Erscheinungen verursachen (so z. B. außer zahlreichen anderen Fällen, Laubi) und kann eine zweite Persönlichkeit in ihrem psychischen Habitus so wenig alterieren, daß nur feinste Methodik eine Beeinflussung der seelischen Funktionen wird nachweisen können. Hier seien in Kürze als die ausschlaggebenden Faktoren für das Wirksamwerden des Giftes — abgesehen von der individuellen Ansprechbarkeit — der körperliche Zustand, die persönliche Konstellation des einzelnen, seine Einstellung und seine Umgebung genannt, Faktoren, die nicht nur den Inhalt der seelischen Abläufe bestimmen, sondern unter Umständen auch das gleiche Individuum auf die gleiche Dosis mit ganz verschiedenen Reaktionen antworten lassen. Jedoch sei auch an dieser Stelle betont, wie unauffällig in der Mehrzahl der Fälle objektiv und subjektiv der seelische Eindruck einmaliger Cocaingaben ist. Das gilt besonders für die Cocainschnupfer. Erst die mehrfach wiederholte Prise ruft jenen erwarteten Effekt hervor, dessen Wesen nunmehr im einzelnen zu schildern ist.

Wir unterscheiden drei Stadien der Einwirkung des Cocains auf das Seelenleben: das euphorische, das Rauschstadium und das depressive. Der

Übergang ist meist ein allmählicher. Die beiden letzten Stadien bedürfen zu ihrer Produktion in der Regel größerer Dosen, obwohl zwischen dem Grad der Vergiftung und der Giftmenge kein völliger Parallelismus besteht. Bei rechtzeitiger Einschränkung der Giftzufuhr gelingt es, die Giftwirkung auf das euphorische Stadium zu beschränken; auch durch Gegenmittel, wie Veronal, kann die Entstehung eines Rausches verhütet werden.

Euphorisches Stadium. Die Cocaineuphorie pflegt kurze Zeit nach der Applikation des Giftes einzusetzen. Sie gibt sich kund in einer freudig erhöhten Stimmungslage, die den eben noch Trübsinnigen, mit seinem Schicksal und seinen Nebenmenschen Hadernden in einen Glücklichen, Zufriedenen umwandelt. So erzählt ein Pfleger uns, der anläßlich eines heftigen Streites zum Cocain griff, er habe fast momentan das Gefühl gehabt, er müsse die Welt umarmen und habe sich sofort mit seinem Gegner versöhnt. Es hat diese Stimmung eine gewisse Tendenz zum Sentimentalen, und wir hörten oft die Angabe, daß der Cocainist in diesem Zustand leicht gerührt, zu Tränen geneigt, empfänglich für Musik und zuweilen zu einem fast sinnlosen Verschenken seiner Habe bereit ist. Diese sentimentale Stimmungslage steht zwischen der ausgelassenen, heiteren und der beschaulich ernsten Form der Euphorie. In dieser geben sie sich kontemplativen Betrachtungen hin, die als angenehm, ja als glückhaft empfunden werden, selbst wenn ihr Inhalt ein durchaus trauriger ist. Philosophische Gedankengänge werden ausgesponnen, der Sinn des Lebens durchdacht. Einige erzählen von dem Gefühl der Schwermut und des Leidens, das über sie kommt und geradezu märtyrerhaftes Bewußtsein erweckt, dem sich selbst die Gebärde nicht entzieht. Wir hörten von einem Studenten diese Stimmung schildern als eine der Erbitterung gegen sich selbst, als ein Gefühl des Unwahren, während ein anderer im Cocainrausch durch den Schein der Unwirklichkeit, der dann auf den Dingen läge, der wahren Erkenntnis der Welt näherzukommen glaubt und ein Dritter in solchen Stunden geradezu „die Schau der platonischen Ideen“ zu erleben meint. Es spricht aus diesen Auslassungen die Erhöhung des Selbstbewußtseins, wie es in noch viel deutlicherer Weise den Frohsinnigen in der Cocaineuphorie zukommt. Das Auftreten der beiden Reaktionsformen braucht übrigens nicht konstitutionell bedingt zu sein. Vielmehr kann dasselbe Individuum je nach Umständen verschiedene Arten der Cocaineuphorie erleben. So reagierte einer der oben zitierten Kontemplativen mit bis zum Rausch sich steigernden, zu Exzessen führenden Erregungen, wenn er das Gift nicht allein, sondern im geselligen Kreis einnahm.

Das gesteigerte Selbstgefühl begleitet das Reden und Handeln. Alles, was der Cocainist sagt, erscheint ihm bedeutend. Flache Witze, nächstliegende Wortspiele werden ihm zu geistreichen Gedankensplittern. Er empfindet sich als schlagfertig und überlegen, ohne ihn ginge alles schief. Seine Haltung wird posenhaft. Er achtet auf seine Kleidung, rückt sich den Schlips zurecht, betrachtet sich im Spiegel, hat überhaupt zuweilen ein geradezu narzistisches Wohlgefallen an sich selbst.

Dem objektiven Beobachter gibt sich die Erregung, die das Gift setzt, leicht kund; vor allem durch die lebhafte Motorik oder besser, da es sich um motorische Umsetzungen seelischer Vorgänge handelt, durch die gesteigerte Psychomotorik des Cocainisten. Ihr häufigstes Symptom ist der Rededrang. Während in einer geringen Zahl von Fällen Cocain hemmend auf die Sprache einwirkt,

sodaß es zur Verlangsamung, zur Stockung, ja zur Sprachlähmung kommen kann, wird meist der Redestrom ein lebhafter, und Beschleunigung des Gedankenablaufes wie der der motorischen Innervation ermöglichen eine Flüssigkeit der Diktion, die dem gesteigerten Mitteilungsbedürfnis des Cocainisten gerade recht entgegenkommt. Er kennt keine Geheimnisse. Gleichgültig, ob er seiner Frau gesteht, daß er sie betrügt oder seinem intimen Freund Wohlbekanntes vorträgt, dem ersten besten Fremden seinen Lebenslauf berichtet, sei es die Abortfrau oder, wie bei unserm Fall Th., der Portier des Krankenhauses, das er zur Entziehung aufsuchte, nachdem er dem Gebrauch der Toxikomanen folgend, sich vorher noch reichlich Gift zugeführt hatte. Immer erzählen sie die minutiösesten Einzelheiten, verlieren sich, unterbrechen sich, stets bereit, die Wahrheit ihrer Berichte mit den Dokumenten ihrer Brieftasche zu bekräftigen. Droht der Strom der Rede zu versiegen, wird er mit neuen Dosen angeregt, und daß Nächte so durchgeplaudert werden, gehört zu typischen Berichten der Cocainisten. Gedämpftes Licht, Kerzenschein und Verkleidungen aller Art sind die theatralischen Formen, die in diesem Zustand gern angenommen werden.

Natürlich ist die Umsetzung in Worte nicht der einzige Abflußweg der psychomotorischen Erregung. Schlagen und Schreien, heftiges Gestikulieren, Freude am Tanz, zweckloses Umhergehen, kurz eine vielfältige motorische Lebhaftigkeit gibt einer Gesellschaft von Cocainisten ein Gepräge, das sie äußerlich mit Alkoholisierten leicht verwechseln läßt.

Was die intellektuellen Funktionen betrifft, so dürfte die Beschleunigung des Gedankenablaufes, die fast regelmäßig subjektiv empfunden wird, für die Entstehung des Wohlbehagens nicht unwesentlich sein. Fortfall von Hemmungen und Widerständen lassen selbst den sonst Schwerfälligen jetzt als innerlich reich erscheinen, nehmen ihm das Gefühl der Inferiorität. Die Richtung des Gedankenablaufes wird von der Umgebung bestimmt. Häufig kommt es in der Einsamkeit zu dem Auftreten bunter Vorstellungsreihen mit kaleidoskopartigem Ablauf von Szenen, die entweder die Reproduktion vergangener Erlebnisse oder ein Schweifen in die Zukunft, ein Ausmalen erwünschter Situationen, etwa den Tagträumen entsprechend, bedeuten. Der Inhalt der Wunscherfüllung hängt natürlich von dem Niveau des Individuums ab. Ein einfaches junges Mädchen, das in unserer Gegenwart Cocain schnupfte, wünschte sich: „Jetzt möchte ich mit meiner Freundin in Hamburg sitzen, im Séparée, in weichen Sesseln, eine Flasche Wein vor uns, in der Ferne Musik, so recht sehnsüchtige, so möchte ich Stunden mit ihr verbringen“. Alle Schwierigkeiten der wirklichen Lage lösen sich, in seinen Luftschlössern ist der Cocainist reich, berühmt. „On flotte dans cette espèce de contemplation nonchalante“ (Rossier).

Die Ansprechbarkeit der Sinnessphären, die Hyperakusis sowohl wie die Erregung der optischen Sphäre erleichtern die Vorstellungen, machen sie scharf und sinnlich lebhaft, und oft genug sieht der Träumer die Personen, mit denen er sich beschäftigt, deutlich vor sich und hört sie reden. Die Franzosen berichten von lebhaften farbigen Visionen, ähnlich denen anderer Rauschgifte, doch fanden wir hierfür keine Bestätigung. Französische Autoren machen auch eine scharfe Trennung des euphorischen Zustandes (ivresse)[1]) in zwei Phasen, ein dynamisches

[1]) Die Franzosen bezeichnen also das euphorische Stadium mit ivresse, während sie den Rausch délire nennen.

mit motorischer Lebhaftigkeit und intellektueller Anregung und ein späteres der Indolenz mit schönen Träumen. Nach unseren Erfahrungen braucht dem Zustand der Passivität, der Hingabe an die spielerische Phantasie keine Erregung voranzugehen, kann vielmehr primäre Cocainwirkung sein, wenn die Situation dieser Art des Erlebens entgegenkommt.

Es könnte den Anschein haben, als ob das euphorische Stadium mit seiner Steigerung des körperlichen und seelischen Kraftgefühls der Leistungsfähigkeit eines Menschen günstig wäre. Von rein somatischen Leistungen dürfte dies sicherstehen. Nicht nur, daß die Berichte über die Coqueros hier übereinstimmend lauten, auch bei amerikanischen Hafenarbeitern sah man erhöhte Ausdauer und vermehrte Leistung bei schwerster Arbeit, und im Versuch steigert schon 0,02 g Cocain die dynamometrisch bestimmte Kraft beträchtlich (Freud). Auch für die Erledigung komplizierter Aufgaben finden sich vereinzelte dahingehende Angaben. So berichten Vallon u. Bessière, daß ein Automobilist nie so kühn und zugleich so sicher durch die Straßen von Paris fuhr, als wenn er Cocain genommen hatte. Ähnlich gibt unser Fall N. N. an, unter Cocain kühne und gewagte Akrobatenkünste mit dem Gefühl besonderer Sicherheit ausgeführt zu haben. Der Kellner S. Y. rechnet erheblich schneller nach Cocain, und wir hörten von einem Reisenden, der sich der Verdoppelung seiner geschäftlichen Erfolge rühmte, seitdem er in mäßigen Dosen Cocain schnupfte, von Schauspielern und Sängern, die ihr Lampenfieber mit Cocain bekämpfen usw. Demole berichtet sogar von einem Kassierer, der sich mit Cocain den Mut zu seinen Unterschlagungen einflößt. Aber im allgemeinen besteht Übereinstimmung darüber, daß Cocain nur ein Strohfeuer entfacht, daß es zwar den Drang nach Betätigung steigert, ein Tatendrang, der mitunter sogar nach Konflikten sucht, sich selbst bei ängstlichen und menschenscheuen Cocainisten in energischen Briefen, aggressiven Telephongesprächen kundgeben kann und sich auch bei unseren Selbstversuchen in einer erethischen Tendenz bemerkbar machte (s. Protokoll), dem aber nicht die Kraft zu produktivem Schaffen immanent ist.

Schon aus den Protokollen früherer Selbstversuche geht hervor, wie kritisch die Beobachter dem inneren Wert der Cocainanregung gegenüberstehen. So schildert Mantegazza sehr eindringlich die Inkoinzidenz von Anregung und Fähigkeit nach dem Cocaingenuß. „Während meine Feder ungeduldig und nicht schnell genug auf dem Papier lief, war ich nicht imstande, neue Ideen zu fassen, noch eine Arbeit zur Form zu bringen von nur einigem Wert, die im Einklang mit meinem außergewöhnlichen Geisteszustand stand". Und ein amerikanischer Arzt Hammond, der 1886 Selbstversuche machte und dabei in einen Zustand geriet, in dem er zwangsmäßig viele Seiten vollschrieb, gibt an, daß die Gedankenreihen an sich richtig, aber ohne jegliche Verbindung untereinander waren. Uns berichtet ein Student von gesteigerter Aufnahmefähigkeit und erhöhtem Verständnis für Musik nach Cocain. Auch seien seine philosophischen Gedankengänge kühner, hielten aber der Kritik des Nüchternen nicht stand. Die „Abstinenzarbeit" sei organischer als die im Giftrausch erschlichene. Auch in der Selbstschilderung, die Mayer-Groß wiedergibt, wird die Wertlosigkeit der geistigen Produktion betont. Ein anderer dagegen betrachtet es nur als einen Zufall, daß in seiner Cocainglückhaftigkeit, einer Stimmung, die er aus den Zeiten seiner größten Produktivität kenne, nie ein produktives Werk entstanden

sei. Jedenfalls sind uns bleibende Schöpfungen, unter Cocainwirkung entstanden, nicht bekannt, ein Gegensatz zu den Produktionen berühmter Alkoholiker. Nicht der reale Gehalt, sondern das subjektive Gefühl der Erleichterung und Beschleunigung des Gedankenablaufes ist eben das steigernde Moment des Giftes. „La poussée dynamique qui suvient après l'injection de cocaine se dépense la somme qu' à la diffusion mentale et ne réalise qu'un travail défectueux" (Saury).

Die erregende Wirkung des Cocains versuchte man bald gegen pathologische Hemmungszustände auszunützen. Schon 1886 berichtete Heimann u. a. von vorübergehendem Einfluß des Giftes bei Melancholien. Doch kam man von seinem Gebrauch bei Psychosen schnell wieder ab. In jüngster Zeit sind erneut Versuche mit Cocaininjektionen bei Geisteskranken angestellt worden. Berger konnte bei Katatonikern mit 2—5 cg den Stupor für kürzere Zeit (1—2 Stunden) lösen, von 11 Kranken erhielt er bei 8 sprachliche Reaktionen. Bei Melancholikern fand er eine erhebliche Beschleunigung psychischer Leistungen (Rechenaufgaben). Wirkungslos erwies sich nach Hinsen Cocain bei senilen Hirnprozessen. Dagegen konnte auch er bei Paralytikern mit katatonischen Symptomen ein vorübergehendes Nachlassen der psychischen und sprachlichen Hemmung beobachten, auch ihr Negativismus schwand, dagegen persistierte die motorische Hemmung und die flexibilitas. Berger schließt aus seinen Versuchen, daß die Wirkung des Cocains sich auf die zentralen Teile des Gehirns erstreckt, in denen sich die materiellen Prozesse abspielen, zu denen die Bewußtseinsvorgänge in Abhängigkeitsbeziehungen stehen.

Wir selbst sahen nach einer Injektion von 0,05 g Cocain bei einer Epileptica eine deutliche Beeinflussung des Sprechaktes. Die sonst sehr gehemmte Redeweise wurde fließend. Assoziationen und äußeres Verhalten blieben unverändert. Ohne jeden Effekt war die gleiche Gabe in einem Fall sensorischer Aphasie.

Das Rauschstadium. Bei aller Lebendigkeit, ja Leibhaftigkeit, den die Vorstellungsinhalte im ersten Stadium der Cocainwirkung annehmen können, bleibt das Bewußtsein der Unwirklichkeit des Erlebten ganz erhalten. Es gehört zu den Eigentümlichkeiten der Cocainwirkung, daß dieses Bewußtsein auch dann nicht völlig verloren geht, wenn die toxische Dosis erreicht ist und eine pathologische Umdeutung der Außenwelt vorgenommen wird. Dies tritt im Stadium des Rausches ein. Eine scharfe Abgrenzung der euphorischen Erregung von dem Rausch ist im allgemeinen nicht möglich. Nur selten wird ein schroffer Umschlag angegeben, so von dem Selbstbeobachter bei Mayer-Groß. Meist vollzieht sich ein allmählicher Übergang und, wie noch auszuführen sein wird, lassen sich wesentliche Merkmale des Rauschzustandes als quantitative Steigerung der ersten Reizperiode verstehen.

Die Stimmungslage allerdings erfährt eine völlige Verwandlung. Aus dem heiter ausgelassenen oder ernst beschaulichen wird jetzt ein angstvoll gespannter, überaus gereizter, ruhelos erregter Mensch. Das Gefühl der Angst kann ein ganz allgemeines sein, ohne irgend einen konkreten Inhalt zu haben, öfter aber hat es Beziehungen zu dem persönlichen Leben des Süchtigen, ist, wenn man will, sein wachgewordenes böses Gewissen. Die ungetreue Ehefrau fürchtet die Entdeckung des Ehebruchs, der Cocainschieber hat Angst vor seiner Verhaftung, den dem Elternhaus Entlaufenen peinigt die Furcht vor dem Vater, Geschwister, die gewaltsam Cocain aus einer Apotheke rauben, zittern, der Apotheker sei ihnen auf der Spur.

Gespeist wird der Affekt von der aufs höchste gesteigerten Reizbarkeit der Sinnesapparate, und er verführt seinerseits wieder zu einer Umdeutung der Sinneswahrnehmungen. Es beginnt das Stadium der Illusionen. Zunächst steigert sich die Intensität der Eindrücke, besonders der akustischen. Knacken wird zum Knall, das Geräusch der in der Ferne fahrenden Straßenbahn zur herannahenden Feuerwehr usw. Bald wandelt sich die Natur der Außenreize völlig um, vereinzelte Stimmen werden zu Pfeifen, zu Trompetensignalen, leise Schritte zu dem Anstürmen von Truppen oder von Einbrecherscharen, und ähnlich verwandeln sich die optischen Gegenstände. Kleiderständer nehmen menschliche Formen an, Handtücher werden zu Geistererscheinungen. Einer will Wasser in den Aschbecher gießen, weil er in den Zigarettenstummeln schwimmende Aale sieht usw. Es werden alle Objekte der Außenwelt in die Sphäre der Angst einbezogen und verändern damit ihr Aussehen.

Erklärlicherweise verführt die innere Unsicherheit den Cocainisten zu Beziehungsideen. Er fühlt jeden Blick auf sich gerichtet, jeder sieht ihm seine Laster an, man flüstert über ihn, man lacht ihn aus. Sucht der Euphorische in dem Bewußtsein seiner Sieghaftigkeit die Aufmerksamkeit der Menschen auf sich zu lenken, so vermeidet man jetzt jede Annäherung.

Scheu wie Verbrecher sahen wir zwei Berauschte aus dem Hause schleichend, auf jedem Treppenabsatz spähend, ob nicht jemand dort säße. Ein ehemaliger Patient, der sich uns im Cocainrausch auf der Krankenabteilung vorstellen wollte, getraute sich nicht in den Saal, sondern erwartete uns auf der Toilette. Und wenn selbst der Cocainist in impulsiver Aufwallung, etwa weil er sich beleidigt fühlt, völlig fremde Passanten anrempelt, ist auch solche Gewalttat als dem Gefühl der eigenen Inferiorität entstammend anzusehen.

In enormer Weise gesteigert ist die Erschreckbarkeit und die Suggestibilität des Cocainisten.

Jedes Geräusch läßt ihn zusammenfahren, und wir sahen einen unserer Bekannten (L. E.) in geradezu grotesker Weise vor den Funken seines Taschenfeuerzeuges zurückprallen. Der gleiche Fall gibt ein gutes Beispiel für den Grad der Beeinflußbarkeit im Cocainrausch. Nachdem er mit X. reichlich Cocain genossen hatte, beschlossen beide, zusammen einen Einbruch auszuführen und, zwar im Hause des X., obwohl ihm bekannt war, daß für X. fingierte Einbrüche pervertierte Sexualhandlungen bedeuten. Sie schlichen sich in seine Wohnung, packten in einbrecherhafter Weise Wertsachen zusammen und wollten damit nach Hamburg reisen. Auf dem Bahnhof zurückgehalten, fuhr er zurück in die Wohnung, öffnete diese mit dem Dietrich, lief aber schließlich davon. Sind die Beispiele für die Suggestibilität der Cocainberauschten auch nicht immer so drastisch, so sei doch noch einiges, in gleicher Richtung Liegendes angeführt. Einer unserer Cocainisten glaubte, nachts in einem Geschäft einen Einbrecher zu gewahren. (Es war ein großer Kaffeebehälter.) Sofort stimmten ihm seine Begleiter zu, holten die Polizei und waren von ihrem Irrtum kaum zu überzeugen. Auch die wiederholt erhaltene Angabe, daß völlig heterosexuell Empfindende sich zu inversen Handlungen aktiver oder passiver Art bestimmen lassen, gehört hierher. Ihre forensische Beurteilung, zu der sie führen können, soll später erörtert werden.

Auch über die Bedeutung der Autosuggestibilität für die Halluzinationen wird noch zu sprechen sein. Es sei betont, daß schon in dieser Stufe des Cocainrausches gewaltsame Akte nicht zu den Seltenheiten gehören. Besonders auf Grund von Beziehungsideen geraten einige in sinnlose Wut und schlagen rohen Trunkenbolden gleichend los. Eine Cocainistin ohrfeigte im Café nach der ersten Prise eine Dame, weil sie von ihr „frech" angesehen worden sei. Auch Demolierungen von Einrichtungen, das Hinwerfen brennender Lampen, das Zerreißen von Kleidungen haben wir mehrfach erlebt. Gefährlicher aber sind

die Ausbrüche im höchsten Stadium des Rausches, in der Halluzinose, die einen ausgesprochen persekutorischen Charakter trägt.

Mit rücksichtsloser Entschlossenheit, oft verführt durch ihre Trugwahrnehmungen, greifen die Halluzinanten sich und ihre Umgebung an. B. E. reißt sich, aus Angst zu verbrennen, die Kleider vom Leibe, er hat so 5 Anzüge zerrissen. Einer schießt auf seinen Diener, weil er zwischen dessen Zähnen eine brennende Laterne vermutet. Ein anderer richtet den Revolver durch das Fenster in die Wohnung des Freundes, weil man dort über ihn schilt. Vermeintlichen Einbrechern, Objekten der Trugwahrnehmungen wird bewaffnet entgegengegangen, hemmungslos werden die Haustüren eines Hotels eingerammt usw. Ein amerikanischer Autor berichtet von solchen Zuständen der Raserei bei Negern, daß nichts übrig bliebe als sie niederzuschießen (Williams).

Über die Art der Trugwahrnehmungen ist zu berichten, daß sie kein Sinnesgebiet verschonen. Akustisch treten sie zunächst als Geräusche (Sausen, Brummen, Glockentöne, Trompeten, Schritte) auf, oder es werden Stimmen gehört, und zwar haben die Phoneme meist einen scheltenden Charakter. Schimpfworte, unanständige Ausdrücke, Drohungen werden vernommen. Ein Arzt hört unter seinen Teppichen warnende Rufe, man wollte ihm sein Gift nehmen. Mitunter kommt es zu lebhaften Zwiegesprächen der Kranken mit ihren Stimmen, und zuweilen findet sich die Angabe über das Lautwerden der eigenen Gedanken.

Die optischen Halluzinationen finden sich im Cocaindelir nicht mit der Konstanz, mit der sie das alkoholische Delir begleiten. Aber häufig genug kommt es auch hier zu Trugwahrnehmungen, und schon Erlenmeyer weist auf eine besondere Art von optischen Cocainhalluzinationen hin, den mikroskopischen, bei denen, wie er sagt, das Gesichtsfeld der Halluzinanten siebartig durchlöchert ist. Sie sehen dann besonders auf weißen Flächen, z. B. Kachelöfen oder Betten, unzählige kleine dunkle Punkte, mitunter in Bewegung, die dann als Insekten, Flöhe, Bienen usw. gedeutet werden. Auch große Objekte, Hunde und Pferde können in der Halluzination auffällig klein erscheinen. Doch auch makroptische Bilder steigen auf, häufig gräßlichen Inhalts, Totenköpfe, die an den Bäumen hängen, menschliche Glieder auf den Teppichen verstreut, jammernde nackte Kinder, monströse Gestalten näherkommend und beim Zutreten verschwindend, wie Epileptiker sie schildern. Mitunter wird über laszive Erscheinungen geklagt, nackte Frauen auf den Tapeten usw. Die Franzosen berichten von farbigen Visionen (z. B. tanzende Liliputaner mit Kleidern von schönsten Farben) und solchen euphorischen Inhalts. Wir haben hierfür, wenigstens unter unseren Fällen, keine Beispiele gefunden, und es scheint sich hierbei mehr um „lebhafte Erinnerungen" (Briand u. Vichon) zu handeln, den oben beschriebenen euphorischen Wachträumen gleichend, als um echte Trugwahrnehmungen.

Geradezu als pathognomonisch für den Cocainismus gelten die unter dem Namen signe de Magnan bekannten, aber schon vorher von Erlenmeyer beobachteten Halluzinationen des Tastsinns. Die Halluzinanten fühlen unter ihrer Haut Fremdkörper, die als Würmer, Milben, Cocainkrystalle usw. gedeutet werden. So stark ist der Wirklichkeitseindruck, daß sie sich die Haut mit ihren Nägeln oder spitzen Gegenständen aufreißen, um die Fremdkörper herauszuholen und daß cocainsüchtige Ärzte mit dem Mikroskop ihre angeblich

neu entdeckten Mikroben zu demonstrieren suchten. Einem Kranken werden mit jeder Spritze Buchstaben unter die Haut injiziert, ein anderer sucht in seinen Abscessen Cholerabacillen. Courtois - Suffit und Giroux erwähnen einen Arzt, der auf Grund seiner eigenen Sensationen alle Krankheiten durch das Eindringen von Coccidien unter die Haut erklärt und seine Patienten mit Firnis bestreicht, um sie vor den Mikroben zu schützen. Auch die bei psychotischen Prozessen häufig zu beobachtenden Hautsensationen des Elektrisiertwerdens sind der Cocainhalluzinose nicht fremd. Sie werden von Spritzcocainisten berichtet, und wir fanden sie auch bei Schnupfern (so in dem Fall H. E.). Über ihre wahnhafte Umdeutung wird noch zu sprechen sein.

Unter den Cocainschnupfern scheinen Tasthalluzinationen nicht so regelmäßig und weniger ausgesprochen vorzukommen, als nach den lehrbuchmäßigen Darstellungen des Cocainismus zu erwarten wäre. Immerhin fanden wir viele Fälle, bei denen, wenn auch flüchtiger, die Halluzination des von Insekten, insbesondere von Läusen Befallenseins aufgetreten war. Auch auf der Zunge werden Fremdkörper gefühlt, Haare, Fischgräten usw. Inwieweit ein Zusammenhang dieser Erscheinungen mit den geschilderten Parästhesien besteht, soll uns noch bei einer ausführlichen Kritik der psychischen Cocainsymptome beschäftigen.

Hier bleibt noch zu erwähnen, daß auch auf anderen Sinnesgebieten, wenn auch viel seltener, halluzinatorische Phänomene vorkommen. Den haptischen Halluzinationen nahestehend, sind die thermischen, die wir in sehr schöner Weise in unserem Fall B. E. beobachteten. Der absolut verwirrte und unzugängliche Kranke weigerte sich, mit dem Ausdruck höchster Angst, bei der Krankenhausaufnahme in das Bett zu gehen, unter der Begründung, er verbrenne, im Bett sei Feuer. Später erzählte er uns ein Erlebnis ähnlicher Art, das für den Grad des Realitätscharakters seiner Halluzinationen sehr charakteristisch ist. Er befand sich im Grunewald, als nach starkem Cocaingenuß ihm die Bäume plötzlich zu brennen schienen. Angsterfüllt stürzte er sich in einen See und blieb dort etwa eine halbe Stunde schwimmend, sich immer in der Seemitte haltend, wo er sich am sichersten glaubte.

In dem ersten Erlebnis, gab er an, hätte er nicht nur das Gefühl des Verbrennens, sondern auch einen intensiven Brandgeruch verspürt. Geruchshalluzinationen kommen bei Cocainisten nur spärlich vor. So berichtet Thomsen, daß einer seiner Fälle behauptete, man blase ihm durch ein Mauerloch Chloroform zu.

Noch seltener treten Geschmackshalluzinationen auf, vielleicht auf Grund von Pareugesien. So beobachteten wir in einem Versuch eine Stunde anhaltende Pareugesie, Geschmack nach verbranntem Gummi. Ein alter Cocainist, Fall N. N., hatte häufig in der Abstinenzperiode einen intensiven Cocaingeschmack.

Wie bei anderen Rauschzuständen, treten auch im Cocainrausch die Trugwahrnehmungen der einzelnen Sinnesgebiete nicht immer getrennt auf. Es kommt zu Kombinationen, wie sie teilweise schon erwähnt wurden, etwa bei dem Halluzinanten, der neben dem Gefühl des Verbrennens einen initialen Brandgeruch spürt, oder halluzinierte Bienen werden gesehen und gefühlt, Schlangen, die den Weg kreuzen, zischen usw.

Trotz dieser häufig vorhandenen und noch genauer zu erörternden kritischen Stellung findet — ein Gegensatz zum Alkoholdeliranten — eine schnelle systematisierende wahnhafte Umdeutung der Sinneswahrnehmungen statt.

Es wurde schon betont, daß die Richtung der sich an die Reize der Außenwelt anschließenden Vorstellungen vor allem durch das Angstgefühl bestimmt wird und daß dieser Affekt zu wahnhaften Ideengängen drängt. Es sind diese mannigfaltiger Art, und wir haben schon erwähnt, wie sie meist einen Beziehungscharakter haben und dann zu gefährlichen Akten führen können. Abgesehen von diesen werden häufig Vergiftungsideen geäußert. B. E. sah z. B. in Kuchen, der ihm gereicht wurde, Rosinen als Gift an oder behauptete, die Getränke hätten eine eigenartige Färbung; ja es kommt vor, daß trotz aller Gier nach dem Gift Cocain zurückgewiesen, sogar weggeschüttet wird, mit der Begründung, man habe etwas hineingetan, es schmecke anders als sonst, einer sah in dem Pulver lauter Läuse. E. konnte nur mühsam von uns zurückgehalten werden, seinen Shawl wegzuwerfen, dessen punktiertes Muster auch Anlaß zu Tiervisionen wurde.

Zum Teil sind die Wahnvorstellungen mit der Perzeption der elementaren Empfindungen so eng verbunden, daß nicht einmal bei der Beschreibung eine Trennung möglich ist, wie etwa die Umdeutung der Hautsensationen als verursacht durch irgendwelche Objekte. Aber auch die anderen Sinnestäuschungen verführen zu komplexeren Wahnideen. Vor allem werden die Gehörstäuschungen verknüpft mit Angstvorstellungen, und es entsteht geradezu ein Verfolgungswahn, der die älteren Autoren den Cocainrausch als paranoia hallucinatoria bezeichnen ließ. Am häufigsten wird in diesem Zustand von Einbrecherangst berichtet. Jedes Knacken, jeder Tritt auf der Treppe verkünden dem Erwartungsvollen die nahenden Eindringlinge. Mit gespanntem Revolver kann so der Cocainist stundenlang dasitzen und in ständiger Furcht immer wieder zur Tür eilen. Der Offizier, bei Ausbruch der Revolution, verbarrikadiert sich gegen die heranstürmenden Meuterer. Dieser raptus panaphobique, wie Vallon u. Bessière diese häufigste akute Vergiftungsreaktion des Cocainisten nennen, wechselt in seinem Inhalt natürlich mit den jeweiligen Situationen. Spielt bei dem in der Wohnung Befindlichen die Einbrecherpsychose eine wesentliche Rolle, so reagiert z. B. der Grenzschutzsoldat K. E. im gleichen Zustand mit plötzlichem Alarmieren seiner Kameraden, er hört die Feinde kommen, halluziniert Schüsse und kann von der Unwirklichkeit seiner Erlebnisse kaum überzeugt werden.

Wenn auch, wie erwähnt, impulsive, ja gemeingefährliche Handlungen zuweilen durch wahnhaft umgedeutete Wahrnehmungen ausgelöst werden und so der Anschein völliger Einsichtslosigkeit erweckt wird, bleibt nicht nur das Persönlichkeitsbewußtsein in vielen Fällen von Cocainrausch erhalten, sondern es besteht auch eine mehr oder weniger deutliche Einsicht in die Unwirklichkeit des Erlebten, in seine toxische Bedingtheit. Der vage Gedanke: das ist nichts Echtes, der Spuk rührt vom Cocain her, kann während der ganzen Dauer persistieren. Es ist dies kein klares Wissen, mehr eine Bewußtheit, ein Zustand, der am besten durch den Vergleich mit dem Traum veranschaulicht wird, den uns gegenüber auch ein Cocainist spontan gebrauchte, wie auch französische Autoren von dem rêve en action sprechen. Und nicht nur pflegt die persönliche Orientierung erhalten zu bleiben, man kann aus den Berichten

und Selbstbeobachtungen von Cocainisten geradezu eine Einstellung auf den Eintritt der halluzinatorischen Erlebnisse ersehen. Wer einmal erfahren hat, daß zu den Giftwirkungen die Trugwahrnehmung gehören kann, der wartet auf ihr Kommen mit einer gewissen sensationslüsternen Spannung, und dann überwältigt das Wiedererscheinen der „Geister" nicht, sondern sie sind ihm gute Bekannte. Es entspricht dieses Verhalten außer inneren Gründen, die später noch erörtert werden, jener schon betonten Cocaineinwirkung: der Erhöhung der Suggestibilität. Sie setzt schon in der euphorischen Phase ein, und wenn die erste Prise schon stimulierend wirkt, so gilt auch hier die Bemerkung eines Heroinomanen, der Effekt der Spritze sei ein moralischer. Wie bezeichnend aber ist es, wenn ein in seinen Angaben ganz zuverlässiger Cocainist kleine schwarze Teufelchen halluziniert, die völlig dem Aussehen der Erscheinungen entsprechen, die ein befreundeter Cocainist ihm gewissermaßen vorhalluziniert und die er „übernommen" hat.

Als weiteres Zeichen der Beeinflußbarkeit konnten wir feststellen, daß es gelingt, jene durch Liepmanns Studien bei Alkoholdeliranten so bekannt gewordenen Druckvisionen auch bei Cocainisten hervorzurufen. Sie treten auch in Fällen auf, die keine ausgesprochenen Halluzinationen erlebt haben, bzw. in einem Stadium, in dem es nicht spontan dazu käme, beweisen also die Bereitschaft, die halluzinatorische Fähigkeit des Cocainisten. Nach Abklingen des Rausches sind sie nicht zu provozieren. Gesehen werden zunächst entoptische Bilder, aber bunter und reicher an Einzelheiten als normalerweise, oder einzelne Gestalten, schließlich ganze Szenen. Ihr Inhalt ist mitunter dramatisch bewegt, aber nicht unbedingt schreckhaft. Bei Versuchen, die wir mit unserem Fall L. E. unternahmen, traten sie nach der Einnahme von etwa 0,6 g reinen Cocains in außerordentlicher Lebhaftigkeit auf. E. halluzinierte erst einzelne Personen, dann kam es zu dem Ablauf einer Szene. Er glaubte sich plötzlich mit seiner Begleiterin auf der Straße, stritt erregt mit einem Autoführer, rief die Nummer des Autos, das ihn beinahe überfahren hätte, und stand so unter dem Eindruck der Realität des Erlebten, daß er nach Öffnen der Augen an dem Glauben, auf der Straße gewesen zu sein, festhielt (s. Protokoll).

Allerdings hatte der Zustand, in dem er sich befand, schon Symptome, die andern halluzinatorischen Zuständen nicht eigen sind, sondern einer Geistesverfassung angehören, die als Delir bezeichnet wird. Bekanntlich sind die Kennzeichen des Delirs, abgesehen von den Halluzinationen und wahnhaften Einfällen, ein triebhafter Betätigungsdrang und eine Trübung des Bewußtseins. Eine Abgrenzung zwischen dem halluzinatorischen und dem deliranten Stadium des Cocainrausches besteht nicht. Es kommt zu ganz fließenden Übergängen, und wir werden auf Phänomene, die beiden Zuständen gemeinsam sind, gleich zurückkommen. Hier sei hervorgehoben, daß die für den Deliranten charakteristische Verkennung der Außenwelt auch im Cocainrausch oft erhebliche Grade annimmt. Trotz der Fähigkeit, sich der Einzelheiten seiner bekannten Umgebung zu entsinnen, identifiziert er dann sein Haus nicht oder läuft stundenlang in Irre, wenn er sein Lokal sucht, von dem er nur Minuten entfernt ist.

Übrigens besteht ein sehr lebhafter, rein triebmäßiger Drang, in den Straßen umherzulaufen sowohl im Cocaindelir wie auch in früheren Stadien des Cocainrausches. Es ist ein Beschäftigungsdrang, dessen Formen für die Giftwirkung fast typisch erscheinen.

Seine Anfänge äußern sich in der Tendenz des Cocainisten, Ordnung zu schaffen. Schon auf der Höhe des euphorischen Stadiums neigt er hierzu. Ihn stört dann leicht eine Kleinigkeit, etwa die herabhängende Schnur einer elektrischen Leitung. Er wird nervös durch den Anblick eines am Rande des Tisches stehenden Gefäßes. Wie beziehungslos zu dem Zweck und instinktmäßig die ordnende Tätigkeit ausgeübt wird, zeigt das Verhalten zweier im Versuch beobachteter Cocainisten. Sie wischten dauernd den Tisch mit einem von Schmutz schwarzen Taschentuch ab, oder ihr Ordnungssinn betätigte sich durch spielerisches Aufbauen der umherliegenden Gegenstände, und auf gleicher Stufe steht das sinnlose Umhängen von Bildern, von dem in der Selbstschilderung bei Mayer-Groß die Rede ist. Andere Betätigungen bestehen in einem zwanghaften Waschen, Nägelputzen usw., auch ein Schreibdrang wird oft beobachtet, bei dem triebhaft Seite auf Seite meist mit zusammenhanglosen Gedanken gefüllt wird (Hammond, Mantegazza l. c.). Ein Arzt hatte in einer Cocainvergiftung den lebhaften Drang zu operieren. Einer unserer Bekannten stellt „Sanierungspläne" auf, auf welche Art er seine Entziehung bewerkstelligen will. Ein anderer macht innerlich „Ordnung", notiert all seine Absichten, z. B. „mit X. sich versöhnen!" (s. Anhang). Wir kennen einen Cocainisten, der impulsiv rechnet, Bilanz macht oder seine Pulverpäckchen zählt. Wir werden all diese Erscheinungen noch zu analysieren haben. Bei weiterer Zunahme des Rausches kommt eine Eigentümlichkeit zur Beobachtung, die der Cocainist selber als „Suchkokolores" bezeichnet. In aufgeregter Weise fängt plötzlich ein Suchen nach irgend welchen Gegenständen an. Mit ängstlicher Erregung durchkramt der Kranke seine Brieftasche und durchsucht den ganzen Anzug, um irgendein Papier zu finden, das meist mehrfach in seine Hände kommt, bevor es als das gesuchte erkannt wird, oder er findet seinen Hut nicht, obwohl er dicht vor ihm hängt usw. Die exzessive Form des „Suchkokolores" besteht darin, daß die Cocainisten auf die Suche nach Päckchen mit Cocain oder Geld gehen. Man kann dann auf der Straße Gestalten sehen, die sich gierig nach jedem Fahrschein, jedem Stückchen Papier bücken, immer wieder in der Hoffnung, das Gewünschte aufzuheben. Es gibt Rauschzustände, welche nur in solch angstvollem Bewegungsdrang bei erhaltener Orientierung und Fehlen von Halluzinationen bestehen, ähnlich den abortiven Alkoholdelirien.

Aber auch abgesehen von dem Suchen besteht, wie schon erwähnt, in den Phasen des Rausches ein lebhafter Bewegungsdrang, der den Cocainisten nicht im geschlossenen Raum hält, der ihm selbst das Fahren in der Straßenbahn unerträglich macht, und so irrt er ziel- und planlos Stunden hindurch, ja Nächte hindurch auf den Straßen umher. Schließlich tritt die Erschöpfung an die Stelle der motorischen Erregung, die bislang eine völlige Aufhebung des Ermüdungsgefühls bewirkt hatte.

Ehe wir an die Beschreibung dieses Erschöpfungszustandes gehen, seien noch einige Punkte besprochen, die sich auf die höheren psychischen Funktionen und auf die Affektivität während des Cocainrausches und des Delirs beziehen. Was den Gedankenablauf betrifft, so ist jetzt an die Stelle der Beschleunigung der Assoziation eine sowohl in der Unterhaltung wie auch beim Assoziationsversuch erkennbare Verlangsamung des Gedankenflugs und eine Verarmung getreten, die z. B. auf die Reizworte abwechselnd „ja", „nein", „gut" usw. antworten laßt.

Erheblich beeinträchtigt wird die Merkfähigkeit, Aufgaben aus der bekannten Prüfungsmethode werden sehr unvollkommen erledigt, und schon nach Verschnupfen von 0,5 g Cocain vermochte ein mnestisch hervorragend Begabter, der nüchtern 10 ungewöhnliche Vornamen nach zweimaligem Vorlesen in richtiger Reihenfolge wiederholt hatte, nur 5 Namen wiederzugeben.

In gleicher Weise, wie die Fülle der Ideen und die Raschheit ihres Ablaufes gelitten hat, tritt die hemmende Komponente des Giftes auch in der Konzentrationsfähigkeit in Erscheinung. Kann der Euphorische durch den Überreichtum gedanklicher Anregungen in fast manischer Weise ideenflüchtig

erscheinen, so zeigt sich der Berauschte in noch viel ausgesprochener Weise als unfähig, Gedankengänge durchzuführen, und es beruht hier die Schwäche nicht auf einer Erregungssteigerung, sondern auf einer Herabsetzung der Aufmerksamkeit zugleich mit einer verstärkten Ablenkbarkeit. So kommt es zu einem hypermetaphoretischen Verhalten, bei dem jeder geringe äußere Reiz genügt, die Leitidee fallen zu lassen. Die Folge davon sind Kurzschlußhandlungen, die durchaus ihrem Charakter nach denen bei Psychosen vergleichbar sind. Sehr gut konnten wir dies beobachten, als wir Cocainisten in diesem Stadium die Aufgabe stellten, einen Brief zu schreiben. Ihre Durchführung nahm enorm viel Zeit in Anspruch. Fiel der Blick auf irgendeinen unherliegenden Gegenstand, so wurde das Schreiben sofort unterbrochen und eine zwecklose, an das Objekt anknüpfende Handlung begangen. Andererseits besteht ein krampfhaftes Haften an der einmal gestellten Aufgabe. Wie der Cocainist keinen Schluß machen kann mit der Unterhaltung, so hat er auch bei anderen Beschäftigungen nicht die Energie aufzuhören. Einmal im Schreiben flehen sie geradezu um die Erlaubnis, dabei bleiben zu dürfen.

Die Erinnerungsfähigkeit der Cocainisten für die Vorfälle im Rausch und Delir wechselt. Zuweilen kann fast alles sehr genau und plastisch reproduziert werden und den objektiven Beobachtungen entsprechen (so unser Fall E.). Häufiger bestehen Lücken in der Erinnerung oder es bleiben nur zusammenhanglose Einzelheiten im Gedächtnis und schließlich gibt es seltene Fälle, bei denen man von einer Amnesie sprechen muß. Sie gleichen dem Erinnerungsverlust des pathologischen Rausches, während die Gedächtnisinseln nach dem gewöhnlichen Rausch doch spärlicher zu sein pflegen und ärmer an Einzelheiten als nach Cocainabusus. (Über Gedächtnisstörungen der chronischen Cocainisten s. S. 1043.)

Selbst im deliranten Zustand können Einzelheiten genau festgehalten werden. So wußte z. B. L. E. die Nummer des bei einer Druckvision gesehenen Autos, war allerdings auch nüchtern ungewiß, was von seinen Erlebnissen real und was halluzinatorisch gewesen war.

Das Depressionsstadium. An jeden Cocainrausch schließt sich eine Phase körperlicher Erschlaffung, von den Cocainisten die „Reaktion" genannt. Ihr seelisches Kennzeichen ist vor allem eine Abulie und eine wache Müdigkeit. Das Absinken der psychischen Aktivität in einen Zustand absoluter Willenlosigkeit kann geradezu bis zum Stupor gehen. Sie fühlen sich „wie gelähmt", „wie lebendig begraben". Der Mangel an Antrieb hemmt jede Bewegung, es fällt dem Toxikomanen jetzt schwer, die ausbrennende Zigarette fortzuwerfen. Oft ist er nicht imstande, sein Lokal zu verlassen und sitzt stumpf in einer Ecke oder am Tisch. In Cocainlokalen haben wir diese „Eckenhocker" mehrfach gesehen. Erst nach längerer Zeit wird der paradoxe Zustand von Müdigkeit und Schlaflosigkeit durch einen terminalen Schlaf abgelöst. Sowohl bei einigen Cocainschnupfern, vor allem aber bei Spritzcocainisten bewirkt das Gift nicht selten eine absolute Insomnie. Sie zu bekämpfen, wird zu Schlafmitteln aller Art gegriffen. Die an Injektionen Gewöhnten versuchen die Cocainexzitation durch Beigabe von Morphin zu dämpfen, sind aber bald gezwungen, Veronal, Trional oder Chloralhydrat daneben zu gebrauchen. Veronal scheint gegen die

Schlaflosigkeit am wirksamsten zu sein. Morphin dämpft zwar die Erregung, vermag aber dem Cocainisten keinen Schlaf zu bringen.

Bisweilen drängen sich eigenartige körperliche Mißempfindungen auf, so bei C. H. Er mußte zum Spiegel greifen, weil er die Empfindung hatte, sein Kinn spränge vor, die Nase wulste sich, die Augenbrauen buckeln sich, und in den anschließenden Träumen sah er seine Extremitäten abgehackt oder die Beine verwechselt.

Die Stimmungslage, die vor Eintritt des Schlafes besteht, hängt von der Individualität ab, ist aber auch bei dem einzelnen nicht ganz einheitlich. Bei einigen ist sie affektiv überhaupt wenig betont, bei anderen entwickelt sich ein dem alkoholischen Katzenjammer ähnlicher Zustand mit moralischen Selbstvorwürfen, der sich in einen Ekel vor Cocain hineinsteigern läßt. Andere sahen wir in einer Verfassung, die ein Gemisch von Rührseligkeit und Angst war. Sie umarmten sich gegenseitig, schworen unter Tränen dem Cocain ab, benahmen sich höchst läppisch. Man kann in dem depressiven Stadium von einer Gedankenleere sprechen. Es kommt kaum zu assoziativen Zusammenhängen, und uns fiel besonders die Schwerbesinnlichkeit, die sich selbst auf die Wortfindung erstreckt, bei den Ernüchterten auf. In den meisten Fällen ist es den Cocainisten ja möglich, sein Bett aufzusuchen, und nach dem Schlaf fühlt er sich dann auch wieder wohl. Muß er etwa aus sozialen Gründen die reaktive Phase durchmachen, ohne die Möglichkeit zu haben, sich in sein eigenes Heim zu begeben, so werden die körperlichen und besonders die seelischen Erscheinungen ins Depressive verstärkt, und wir hörten dann häufig von Suizidideen und Suizidversuchen, besonders wenn der Cocainist keine Möglichkeit sieht, sich neues Gift zu verschaffen. Doch sind uns auch mehrere Fälle bekannt, in denen Cocainisten nicht reaktiv im momentanen taedium vitae Selbstmord verübten, sondern angewidert von ihrer Leidenschaft bewußt in den Tod gingen, indem sie tödliche Dosen nahmen.

Man beachte übrigens bei plötzlichen Todesfällen von Cocainisten immer die Möglichkeit, daß es sich um unfreiwillige Vergiftung handelt. — Abgesehen von Suiziden, die der Verzweiflung über die unglückliche Lage entspringen, kann der Selbstmord auch nur den Abschluß eines Willens zur Selbstzerstörung bedeuten, deren Ausdruck die Toxikomanie an sich war. In einem uns berichteten Fall bestand eine ausgeprägte Algolagnie. Der Betreffende strebte nach allem, was mit dem Tode zusammenhing. Er schmückte sich z. B. mit den Blumen, die eine Selbstmörderin bei ihrem Sturz aus dem Fenster trug, und er schlief in einem Sarg. Ein anderer Fall, Student, Typus des dégeneré supérieur, begann den Cocainmißbrauch, als er den Plan zum Selbstmord schon gefaßt hatte, und tötete sich mit dem Gift.

Die Cocainpsychose und der Morphiococainismus.

So unwahrscheinlich es ist, daß Cocain die Körperzellen biologisch verändert, in dem Sinne, daß eine Gewöhnung an das Gift eintritt (vgl. S. 1059ff.), so sicher ruft das Gift in dem seelischen Habitus tiefgreifende Veränderungen hervor, wenn es hinreichend lange zugeführt wird. Gerade in diesem Punkte nun macht sich ein Unterschied in den Applikationsarten bemerkbar. Die Cocaineuphorie,

das Rauschstadium und die reaktive Phase unterscheiden sich bei Cocainschnupfern und Cocainspritzern zwar in keiner Hinsicht prinzipiell, und man kann nur von quantitativen Differenzen bezüglich der Intensität der Symptome sprechen. Das gleiche gilt, was die Dauerwirkungen des Giftes auf Cocainisten betrifft, von den gleich zu erörternden Charakterveränderungen. Auch hier sieht man, gleichgültig, ob durch die Prise oder durch die Injektion verursacht, dieselben Erscheinungen. Sie sind im ersten Fall nur weniger ausgesprochen, aber auch dies nur dann, wenn die Menge des geschnupften Pulvers nicht übermäßig ist.

Anders jedoch ist die Einwirkung des Cocains auf die Gesamtpersönlichkeit, je nachdem der chronische Cocainist Spritzer oder Schnupfer ist. Ein durch lichte Intervalle nicht unterbrochener Zustand der geistigen Verwirrtheit, ein Zerfall der Persönlichkeit, eine bis zur Auflösung gehende körperliche und seelische Zerrüttung haben wir selbst bei schweren Cocainschnupfern nicht beobachtet. Die Zahl, die von ihnen überhaupt in Anstaltsbehandlung gerät, ist nach unseren Erhebungen gering. Und wenn im folgenden von einer Cocainpsychose die Rede ist, die über die akute Giftwirkung hinaus die psychische Persönlichkeit krankhaft verändert, so wird es sich, von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen, um Toxikomane handeln, die sich das Gift injizieren. In dem geschichtlichen Teil unserer Abhandlung haben wir darauf hingewiesen, daß der Ausgangspunkt für die Entstehung dieser Art von Cocainismus jene trügerische Hoffnung war, eine andere Toxikomanie, die Morphiumsucht, durch Cocain heilen zu können. Ein Kunstfehler, der auch heute noch nicht von allen Ärzten vermieden wird, und in den Kreisen der Morphinisten ist noch heute die Kenntnis von der angeblichen Gegenwirkung des Cocains nicht verloren gegangen. Es ist das große Verdienst Erlenmeyers, auf die Gefahren der Substitution des Cocains für Morphium hingewiesen, das Bild des Cocainismus frühzeitig erkannt und als fast regelmäßige Folge dieser Entziehungsmethode das Entstehen einer neuen kombinierten Giftsucht, des Morphiococainismus, klar und erschöpfend geschildert zu haben. In der Tat gehen die Fälle von Cocainismus aus früherer Zeit nicht nur ätiologisch vom Morphium aus, sondern sie bleiben mit dem Morphinismus vergesellschaftet, und in der kurz vor dem Krieg erschienenen Auflage des Kraepelinschen Lehrbuches wird von dem Verfasser noch die große Seltenheit von reiner Cocainsucht hervorgehoben.

Wenn einem Morphinisten in den schweren Tagen der Entziehungskur Cocain gereicht wird, so spürt er schnell ein Verschwinden der entsetzlich quälenden Abstinenzsymptome. Er fühlt sich körperlich gekräftigt und geistig erfrischt, aber die Wirkung ist flüchtig, er drängt nach neuen Dosen, die ihm bald nicht genügen und daher schnell gesteigert werden. Ein Zustand, der zunächst ganz verkannt wurde. Sehr charakteristisch heißt es in einem der ersten Berichte: Die Sucht der Patienten war so gering, daß sie keine kombinierten Einspritzungen, sondern reines Cocain haben wollten (Jäkel). Es dauert nicht lange, so ist aus dem Morphinisten ein Cocainist geworden. Außerhalb der Anstalt pflegt er dann, um die kalmierende Wirkung des alten Giftes statt des neuen Exzitans wieder zu genießen, schnell zum Morphium zurückzukehren, um aber bald die Erfahrung machen zu müssen, daß er nun auch das neue Gift nicht entbehren kann. Entweder wird nun Morphium und Cocain abwechselnd injiziert oder in Mischspritzen, deren Wirkung übrigens uns als höchster

Genuß bezeichnet wurde, und ein ärztlicher Beobachter (s. bei Mayer-Groß) vergleicht die durch sie hervorgerufene Euphorie geradezu mit dem sexuellen Orgasmus.

Daß die verheerenden Folgen, die sich bald einstellen, vor allem dem Cocain zur Last fallen, beweist gut ein von Saury berichteter Fall: Ein Offizier nahm erst Opium, dann Morphium. Bald nach Ersatz des Morphiums durch Cocain traten psychotische Erscheinungen auf. Sie verschwanden nach dem Aussetzen des Giftes. Er wurde rückfällig und delirierte von neuem. Wieder wurde das Cocain entzogen, doch ließ man ihm das Morphium, das er anstandslos vertrug. Wenn also bei Morphinisten von deliranten Zuständen berichtet wird, so muß bei der großen Seltenheit der sogenannten Abstinenzdelirien immer der Verdacht auf Cocainmißbrauch entstehen, und es ist erstaunlich, daß die Fälle von Smidt und Rank heute noch von Schröder als Morphiumdelirien zitiert werden, obwohl schon Erlenmeyer sie als typische Beispiele der akuten Cocainvergiftung bei Morphinisten entlarvt hat.

Da, wie schon eingangs erwähnt, die akuten Giftwirkungen bei Morphiococainisten unserer vorhergehenden Schilderung entsprechen, können wir uns auf die Beschreibung der chronischen Veränderungen beschränken.

Körperlich tritt ein bei Schnupfern auch nicht annähernd in solchem Maß zu beobachtender Verfall der Körperkräfte ein, verursacht durch den Mangel an Nahrungsbedürfnis, und wenn die Nahrungsaufnahme unter Selbstüberwindung erzwungen wird, führen die stets vorhandene Insomnie und wahrscheinlich eine direkte Einwirkung des Giftes auf den Körper den rapiden Schwund der Kräfte herbei. Auch der psychische Verfall der Morphiococainisten geht sehr schnell vor sich. Daß — wie Friedländer erwähnt — ein Arzt 8—12 g p. d. Cocain 15 Jahre bis zum Ausbruch der Psychose vertrug, ist eine seltene Ausnahme. Erlenmeyer hebt hervor, wie Morphinisten jahrelang trotz ihrer Leidenschaft in der Lage waren, einen verantwortungsvollen Beruf voll auszuüben, als Cocainisten aber innerhalb weniger Monate ihre Lebenstüchtigkeit einbüßten. Es ist dies zum Teil die Folge der psychotischen Veränderungen. Was wir im Rausch an akuten, aber schnell abklingenden Verfolgungsideen haben auftreten sehen, wird bei den Spritzcocainisten festgehalten und weitgehend systematisiert. Hier sei, um die Fülle der Einzelheiten zu übergehen, als Beispiel die Krankengeschichte einer Offiziersfrau kurz aus Erlenmeyers Monographie referiert.

Im Anschluß an eine Unterleibsentzündung gewöhnte sich Frau P. an Morphium. Bei einer Entziehungskur nach Wallé lernte sie Cocain kennen, spritzte bald nach der Entlassung selbst und kam schnell bis zu 4 g C. pro Tag. In der Anstalt war sie in ein nahes Verhältnis zu dem Assistenzarzt X. gekommen, mit dem sie eifrig korrespondierte. Nach wenigen Wochen Gleichgültigkeit gegen die Umgebung, Vernachlässigung des Haushalts. Halluziniert nachts Trommelwirbel und Trompeten. Während der Gatte im Manöver ist, hochgradige Erregung, glaubt an ein Duell mit Dr. X. Schreibt an den Apotheker, der ihr Cocain liefert, einen Brief, worin sie von einem Komplott gegen ihre Person spricht, will wissen, was in den Arzneien enthalten ist. Richtet Drohtelegramme an ihren Mann, legt Trauerkleidung an, weil ihr Gatte einen Arzt im Duell erschossen habe. Bei der Rückkehr findet ihr Mann die Tür verschlossen. Die Frau ist verwahrlost, voll Wahn- und Verfolgungsideen. So glaubt sie bei den Injektionen Buchstaben auf dem Arm zu sehen, weil die Apotheker Gift gäben; schreibt Telegramme, aus 75 Worten bestehend, mit Anklagen gegen den Mann, die Mägde, den Hausarzt; erzählt, Dr. X. werde in einer Fabrik gegenüber ihrer Wohnung zurückgehalten. Gibt abends mit erleuchteten Lampen Zeichen und Signale dorthin. Schriftstücke liest sie auf der verkehrten Seite, selbst aus unbeschriebenen Papierstücken

liest sie Inhalte, ihre Verfolgungsideen betreffend, verweigert die Annahme von Speisen. Man holt Dr. X., der das Cocain wegnimmt. Trotzdem weiter Wahnideen und Halluzinationen. Auf der Reise zur Entziehungsanstalt Verkennungen von Personen, akustische Halluzinationen voller Angst wegen des Duells zwischen ihrem Mann und Dr. X. Erlenmeyer findet hochgradige Abmagerung, 98 Pfund gegen 120 Pfund vor 3 Monaten, beständiges Zucken von Kopf und Schultern, Hin- und Herfahren mit den Armen, betont ihren Mangel an Schicklichkeitsgefühl. Bei der Entlassung nach 4 Wochen besteht psychische Erregung, keine Einsicht, Dissimulationen. Ihr weiteres Schicksal ist nicht bekannt.

Neben den Verfolgungsideen, wie sie vorstehender Fall demonstriert, finden sich häufig Eifersuchtsideen oder besser ein Eifersuchtswahn, ähnlich absurd, wie ihn der chronische Alkoholismus produziert. So bezeichnet ein cocainsüchtiger Arzt in Kraepelins Beobachtung seine Frau direkt als nymphomanisch, sie verkehre mit jedem Droschkenkutscher, jedem Dienstmann. Zettel, die beim Eintritt des Gatten ins Zimmer versteckt werden, seien die Beweise ehelicher Untreue. Die Zeitungen seien voller Anspielungen, man korrespondiere mit der Frau, Leute verstecken sich im Hause, um eine Gelegenheit zum Ehebruch abzupassen usw. Übrigens sind Eifersuchtsideen auch bei starken Cocainschnupfern häufig entwickelt, es sei z. B. auf die Krankengeschichte unseres Falles R. K., eines homosexuellen Cocainisten, hingewiesen. Vereinzelt kommt es bei chronischen Cocainisten auch zu Größenideen, sie glauben sich reich, stehen mit Ministern in Verbindung usw., doch sind diese Fälle selten. Gewöhnlich bleibt es bei Prahlereien.

Der intellektuelle Verfall der Spritzcocainisten führt bald zu einer völligen Interesselosigkeit und Stumpfheit. Die Fähigkeit zur Konzentration, in Wort und Schrift, geht völlig verloren, bei der Mitteilung nichtiger Angelegenheiten verlieren sich die Kranken in tausend Einzelheiten; zu der Benachrichtigung, daß seine Ankunft im Sanatorium sich verzögert, verbraucht ein Patient Erlenmeyers 13 Briefseiten. Auch das Gedächtnis läßt erheblich nach, ja nach Bleuler kommt es sogar zu korsakoffähnlichen Formen des Cocainwahnsinns. Doch kann die Gedächtnisstörung auch fehlen. Allmähliche Entwicklung von schweren Demenzen sah Gordon.

Das Bild des Morphiococainisten wäre unvollständig ohne die Erwähnung der hochgradigen moralischen Depravation, die aber, wie wir oben schon betonten, auch bei chronischen Cocainschnupfern unausbleiblich ist. Das Wort: „Der Morphinist kennt keine Scham“, gilt in erhöhtem Maße für den Cocainisten, und mit Recht stellt gerade im Hinblick auf die charakterologischen Veränderungen Erlenmeyer die verheerenden Wirkungen dieses Giftes neben die des Schnapses. Schon die triebhafte Gier nach dem Gift führt den Cocainisten zu Gewaltakten, und bei seiner ethischen Hemmungslosigkeit kommt es zu rücksichtslosen Überfällen auf Apotheker, Rezeptfälschungen und anderen Betrügereien. Aber diese Vorgehen sind noch die harmlosesten. Schonungslos werden nicht nur alle Interessen materieller und ideeller Art ohne Rücksicht auf die nächsten Angehörigen der Leidenschaft geopfert, auch diese selbst werden häufig mit in den Abgrund gerissen. So führt eine Mutter ihre Tochter der Prostitution zu, um aus dem Erlös sich Cocain zu kaufen, und vertritt vor den Geschworenen ihr Recht auf ihre Handlung. Die Tendenz der Cocainisten, Proselyten zu machen, treibt eine andere Mutter dazu, ihren 14jährigen Knaben zu Cocaininjektionen zu verleiten (Haupt). Das Kind kam schnell bis zu 60 Injektionen am Tage, 3 g in 24 Stunden, und verfiel in körperlichen und

geistigen Marasmus mit Halluzinationen, Delirien, Angst- und Erregungszuständen und krampfartigen Paroxysmen. Natürlich verlieren auch Jugendliche rasch durch das Cocain jeden Halt. Halbwüchsige Burschen und Mädchen, durch irgendwelche Zufälle verführt, verlassen ihr Elternhaus, um bald zu verkommen. Denn infolge der Cocainsucht schwindet auch die Lust zu geregelter Tätigkeit. Die Tendenz zu einem arbeitslosen Leben, das von der Bohême bis zum Verbrecherdasein alle Schattierungen aufweist, ist fast stets vorhanden. Je nach der sozialen Stellung wird das Kaffeehaus oder die Kaschemme jetzt Aufenthaltsort, psychopathische Literaten, mittelmäßige Künstler, Artisten, Schieber, Landsknechte, Zuhälter und Prostituierte bilden den Umgang, und diesen „Berufen" in irgendeiner Form nachzugehen, wird einziges Ziel. Wie die Bindungen an Angehörige und Freunde sich lösen, so werden auch jegliche Pflichten sozialer Art in den Hintergrund gedrängt. Ein Arzt (Patient Hammonds) spritzt z. B. allen seinen Patienten Cocain ein, selbst Gebärenden oder Luetischen.

Die Einbuße, die der Cocainist an seiner moralischen Widerstandskraft erleidet, macht sich bei den Entziehungskuren geltend. Ebenso häufig wie bei Morphiumsüchtigen, kommt es zu Hintergehungsversuchen der Ärzte. Viele brechen die Behandlung einfach ab, bei den meisten pflegen Rückfälle trotz gelungener Kur nach kurzer Zeit nicht auszubleiben. Dies gilt für alle Cocainisten, vorausgesetzt, daß eine Angewöhnung in größerem Umfange stattgefunden hat. Unter den Cocainschnupfern gibt es ja Typen, die nur gelegentlich zu dem Gift greifen oder mit verhältnismäßig geringen Mengen auskommen; dann haben wir freiwilligen Entzug auf Monate hindurch wiederholt beobachtet. Doch pflegt mitunter gerade der Cocainschnupfer über den Grad, in dem er seiner Leidenschaft verfallen ist, sich Täuschungen hinzugeben. Es liegt etwas Wahres in dem Wort eines Cocainisten, daß, solange das Gehirn die Erinnerung an den Genuß bewahrt, auf das Gift verzichten zu lernen, wenig Aussicht auf Erfolg hat.

Es spielt also der Drang nach den positiven, durch Cocain erzeugten Lustgefühlen eine größere Rolle bei dem Mißlingen der Entziehung als die eigentlichen Abstinenzerscheinungen. Der Zustand gleicht zunächst dem in der depressiven Phase geschilderten. Die Kranken verfallen in völlige Apathie, aus der sie sich nur aufraffen, um dringend und anhaltend nach Cocain zu schreien. Sie nehmen nicht, wenn der Entzug langsam vor sich gegangen ist, die Nachricht von der letzten Cocaindose mit dem freudigen Hoffen des entwöhnten Morphinisten auf, sondern verharren in ihrer Lethargie (Erlenmeyer). Als erster hat Obersteiner darauf hingewiesen, daß in der Abstinenzperiode nicht nur Wahnideen festgehalten werden, sondern auch zum ersten Mal auftreten können. Bestanden psychotische Erscheinungen schon vorher, so klingen die Halluzinationen meist bald ab, während die paranoiden Symptome noch lange persistieren. Eine völlige Einsicht in diesen Krankheitszustand tritt bei Cocainspritzern nur in seltenen Fällen ein. Unter Schnupfern haben wir die klare Erkenntnis von der toxischen Bedingtheit ihres Leidens meist gefunden.

Die forensische Bedeutung des Cocainismus.

Die forensische Erfahrung hat bisher nichts ergeben, was für die Vergehen von Cocainisten als charakteristisch zu bezeichnen wäre, eine Erfahrung, die

auch Leppmann bestätigt, der mehrere straffällige Cocainisten zu begutachten hatte.

In strafrechtlicher Beziehung kann der Cocainist mit dem Gesetz vor allem wegen Betruges (Rezeptfälschungen) in Konflikt kommen. Das Urteil des Psychiaters über seine Verantwortlichkeit kann nicht summarisch festgelegt werden. Sind die Handlungen im abstinenten Stadium begangen, so wird das Gutachten die Verantwortlichkeit ausschließen, wenn es sich um schwere Cocainisten handelt, besonders um Spritzer. Überall da, wo der Cocainhandel in Blüte steht, werden diese Vergehen häufiger in gewinnbringender Absicht bei klarem Bewußtsein ausgeführt, und der Sachverständige hat alle Veranlassung, genau zu prüfen, ob der vermeintliche Cocainist nicht nur ein Cocainhändler ist, der als Trick seine Sucht vorschützt. So versuchte sich noch vor Ausführung einer größeren Schiebung ein Händler von uns ein Attest über seine verminderte Zurechnungsfähigkeit zu verschaffen. Allerdings sind die meisten Cocainhändler auch Cocainisten, und so kann mitunter die Entscheidung, ob reine Gewinnsucht oder triebhafter Drang Veranlassung des Vergehens waren, recht schwierig sein, und das Urteil wird in solchen Fällen davon abhängen, inwieweit die Symptome des Cocainismus sich nachweisen lassen bzw. als bestanden habend erschlossen werden.

Für Handlungen, die im Rausch und Delirzustand begangen wurden, wie Gewalttaten von harmloser Körperverletzung bis zum Hausfriedensbruch, Mord usw., muß die Zurechnungsfähigkeit wohl in den meisten Fällen in Zweifel gezogen werden. Selbst wenn der Betreffende Bewußtsein während seiner Tat zugibt und volle Erinnerungsfähigkeit hat, dürften ein halluzinatorisches Erlebnis, wahnhafte Beziehungsideen oder andere Wahnvorstellungen als Motiv der Handlung meist nachweisbar sein, auch wenn zur Zeit der psychiatrischen Untersuchung die Symptome des Cocainismus nicht mehr vorhanden sind. Es ist eben die Amnesie ebenso wie die Bewußtseinstrübung im Cocainrausch viel seltener, auch geringer als bei den pathologischen Alkoholvergiftungen. Für die Frage, ob ein Rausch bestanden hat, ist nicht die Höhe der Giftzufuhr, sondern das psychische Verhalten entscheidend. Der Rausch selbst kann als Fahrlässigkeitsdelikt beurteilt werden, besonders bei solchen, welche die Giftwirkung kennen (Schultze, l. c.). Auch die Beeinflußbarkeit des Cocainisten, besonders bei Verfehlungen gegen den § 175, muß in Betracht gezogen werden und zu seiner Freisprechung führen, wenn sie glaubhaft nachgewiesen wird; ebenso wird darauf zu achten sein, ob die Straftat dem Charakter und der Lebensführung des Täters entspricht oder ihm wesensfremd ist (Oppe). Kommen Vergehen zur Aburteilung, die weniger unter der akuten Giftwirkung entstanden sind, als vielmehr ein Ausdruck der moralischen Enthemmung des chronischen Cocainisten sind, so wird die Zurechnungsfähigkeit doch als vermindert bezeichnet werden müssen. Wichtig ist unter Umständen Entmündigung, damit Fälle vermieden werden, wie Ilberg einen berichtet, daß ein Arzt im Cocainrausch seine Frau tötet und nach Abklingen der akuten Erscheinungen weiter praktiziert und vielen Kranken Cocain verschreibt.

In ähnlicher Weise hat die zivilrechtliche Beurteilung des Cocainisten zu erfolgen. Handlungen im Cocainrausch, Geschenke, Verkäufe, Verlöbnisse müssen als nichtig angesehen werden gemäß § 105, II. BGB. Dem chronischen Cocainisten muß die Geschäftsfähigkeit abgesprochen werden. Ihn zu

entmündigen, wird sich dann empfehlen, wenn besonders nach erfolglosen Entziehungsversuchen die Bedingungen des § 6, I und II BGB. gegeben sind. Über die Entmündigung als therapeutische Maßnahme vgl. S. 1072. Ob die Entmündigung wegen Geisteskrankheit oder Geistesschwäche vorzunehmen ist, wird von dem Einzelfall abhängen. Ihre Aufhebung sollte nicht vor einjähriger sichergestellter Abstinenz erfolgen. Die Verheimlichung bestehender Cocainsucht kann zur Anfechtung einer Ehe (§ 1333) und ihr jahrelanges Bestehen zur Einreichung der Scheidungsklage nach § 1569 BGB. führen.

Daß auch die Differentialdiagnose zwischen echter Cocainpsychose und Cocainismus bei endogener Geisteskrankheit von Bedeutung sein kann, zeigt der interessante Fall Heilbronners, bei dem die Frage zu entscheiden war, inwieweit der das Cocain abgebende Apotheker haftbar gemacht werden könnte für die Schädigung, die ein jahrelanges Schnupfen angeblich verursacht hatte. Dort handelte es sich um eine Kranke, die schon vor dem Cocainabusus psychotische Züge hatte.

Zur Psychopathologie der Cocainwirkung.

Der Cocainismus war früher eine Seltenheit. Man begnügte sich mit der klinischen Beschreibung der akuten und chronischen Cocainwirkung, mit der Klassifizierung des Cocainwahnsinns als zwischen dem Delirium tremens und dem Alkoholwahnsinn stehend (Kraepelin). Seit der ätiologischen Ablösung vom Morphinismus hat er infolge der veränderten Applikation des Giftes eine Abwandlung erfahren, die in psychopathologischer Hinsicht nicht unwesentliche Erscheinungen näher zu erfassen gestattet. Allerdings mit anderen Mitteln als früher. Konnte man sich damals mit der Beobachtung der den Irrenhäusern überwiesenen Cocainpsychosen begnügen, so sind diese bei Cocainschnupfern viel zu selten und zu rasch abklingend, der Anstaltsaufenthalt also zu kurz. Will man wirklich einen Einblick in die Fülle der Erscheinungen gewinnen, will man vor allem die Stufen der Giftwirkung genauer erfassen, so müssen an den Stätten seines Genusses Beobachtungen angestellt werden, und die in feinste Einzelheiten gehende Befragung der Cocainisten muß ergänzt werden durch die genaue Erfassung seines Milieus, in dem all die Hemmungen wegfallen, die gerade bei Toxikomanen die Detention hervorzurufen pflegt.

Hier könnte der Einwurf gemacht werden, ob nicht das exakte psychologische Experiment uns einen reineren und sichereren Einblick verschafft. Wir unterschätzen den Wert experimenteller Beobachtungen — auch abgesehen von ihrer Bedeutung für die Feststellung der physiologischen Giftwirkung — keineswegs. Wir haben uns nicht nur ihrer bedient bei Versuchen mit kleinen Dosen an Kranken und Gesunden, wie an uns selbst, wir hatten — soweit uns bekannt — als erste auch Gelegenheit, bei Cocainisten die psychische Wirkung großer, genau bestimmter Mengen experimentell zu verfolgen. Aber es sei schon jetzt kritisch bemerkt, daß fast stets bei Experimenten das unvermeidbare Gerichtetsein der Versuchspersonen auf den Versuch die nach innen gerichtete Aufmerksamkeit wie die, welche den körperlichen Begleiterscheinungen und ihrer Registrierung geschenkt wird, einen seelischen Effekt hervorruft, der die Reinheit der Wirkung mehr oder weniger beeinträchtigt; trotzdem bilden diese Experimente eine wichtige Unterlage für unsere psychopathologische Kritik,

die nunmehr gestützt auf unser gesamtes Material an dem Spezialfall der Cocainwirkung einen Beitrag für das Verständnis einiger allgemeiner psychopathologischer Erscheinungen zu geben hofft. Wir werden diesen Erscheinungen nachgehen gemäß den verschiedenen Stadien der Vergiftung.

Das euphorische Stadium. Seine Verbreitung verdankt der Cocainismus der euphorisierenden Fähigkeit des Cocains. Vielleicht gehört das Bedürfnis nach einem Zustand der Berauschtheit zu jenen letzten, logisch nicht erfaßbaren, ursächlich nicht erklärbaren, wenn auch spezifisch menschlichen Instinkten, die in einer Reihe mit den Grundtrieben nach Nahrung und Geschlechtsbetätigung stehen. Jedenfalls weiß die vergleichende Soziologie der Völker von allerorts bis zu den primitivsten Horden von Mitteln zu berichten, deren Zweck die künstliche, man kann sagen die chemische Stimulierung des Gehirns, die Aufpeitschung der Lebensgeister zu einem außergewöhnlichen ekstatischen Zustand ist, ein Zustand, wie ihn Mantegazza durch den Genuß der Cocablätter erlebt und ihn dichterisch beschrieben hat: „Von 2 Cocablättern als Flügel getragen, flog ich durch 77348 Welten, die eine prachtvoller als die andere: Gott ist ungerecht, daß er es so eingerichtet hat, daß der Mensch leben kann ohne Coca zu nehmen. Ich ziehe ein Leben von 10 Jahren mit Coca einem Leben von 100000 Jahrhunderten ohne Coca vor". Vermag auch das isolierte Alkaloid ein solches „Aussichheraustreten" zu bewirken, bedeutet auch heute noch die Cocaineuphorie eine Steigerung des Individuums über das Durchschnittsniveau seines Ich-Bewußtseins, das passive Erleben einer größeren Fülle oder das Erlebnis einer stärker gespannten Aktivität? Oder besteht die Cocaineuphorie nur in einem Wegfall von Hemmungen, in einem Auslöschen von Momenten der Einengung, bedingt durch deprimierende Einflüsse des Alltags? Vielleicht klärt sich diese Frage, wenn wir die Cocainwirkung vergleichen mit anderen Giften, denen ein euphorisierender Effekt zukommt, denn die Entscheidung über das Wesen der Cocaineuphorie ist nicht einfach, und selbst hochstehende und zu analytischer Betrachtung neigende Cocainisten werden in Verlegenheit gesetzt bei der Beantwortung der einfachen Frage: Was für einen Gewinn verschafft euch das Cocain? Ihre Antworten geben gerade dann am besten Aufklärung, wenn ihnen ein Vergleich mit anderen Giftwirkungen möglich ist, z. B. von Alkohol und Morphium. Das erstgenannte Gift ist für uns besonders wichtig, nicht nur wegen der weitgehenden Ähnlichkeiten gerade der höheren Vergiftungsgrade, sondern weil besonders die Cocainschnupfer oft neben ihren Prisen noch reichlich Alkohol genießen. Schon rein soziologisch betrachtet, besteht eine wichtige Analogie. Während der Morphinist jeglicher Gesellschaft entflieht, bedarf der Trinker wie der Cocainist des mitfühlenden Milieus. Unter den Alkoholikern ist, wenn auch selten, der Typus des Einsamen, Zurückgezogenen zu finden, der sich still zu seiner Flasche setzt, dagegen kann man von dem Cocainisten (nicht von dem Morphiococainisten!) geradezu sagen, daß er ohne anregende Umgebung, ohne seinen „Kreis", der sehr klein sein kann, nicht genußfähig ist, daß — negativ formuliert — das Aufgeben des gewohnten Umganges Voraussetzung zur Abstinenz ist. Der Cocainist selbst pflegt die Eigenart seines Giftes gegenüber dem Alkohol stark hervorzuheben. Er will es als ein Reservat der Feiner-Empfindenden, Sensitiveren betrachtet haben. Mit kühnem Schluß von seiner besonderen Verbreitung unter den Invertierten und seinem manchmal kontemplativen Effekt stellt der Chemiker S. die These

auf, es sei das Gift der platonisch gerichteten Menschen, und auch den einfachen Leuten gilt es als das vornehmere, beseeltere. Ist diese Stellungnahme zwar weniger inhaltlich richtig als für den Cocainisten charakteristisch, so wird doch zuzugeben sein, daß in dem Verhalten durch Alkohol Angeregter häufig mehr Grobheit und Plumpheit und weniger Differenzierung zu spüren ist. Allerdings muß bestritten werden, was Freud von der Cocaineuphorie behauptet: „Es fehlt gänzlich das Alterationsgefühl, das die Aufheiterung durch Alkohol begleitet, es fehlt auch der für die Alkoholwirkung charakteristische Drang zur sofortigen Betätigung, man ist eben einfach normal, und man hat bald Mühe sich zu glauben, daß man unter irgendwelcher Einwirkung steht!" So verschieden sind doch nach unseren Erfahrungen die beiden Rauschgifte nicht in ihrer Wirkung. Vielmehr entspricht die Beschleunigung des Gedankenablaufes, die psychomotorische Erregung, die Freudigkeit der Stimmungslage durchaus der Alkoholwirkung. Jedoch hat Freud recht, die Bedeutung eines Momentes zu betonen, in dem das Cocain dem Alkohol zweifellos überlegen ist, in dem Wegfall deprimierender Allgemeingefühle. Die Aufhebung von Hunger, Durst, von Müdigkeit, überhaupt die Aufhebung des Gefühls der Körperlichkeit neben Erhöhung des Kraftgefühls ist sicher geeignet, den Boden für eine Euphorie gut vorzubereiten, aber ihre Entstehung wird durch diese negativen Momente allein nicht hinreichend erklärt, sondern hierzu bedarf es der positiv erregenden, von Freud unterschätzten Faktoren.

Die hypermetaphoretische Art vieler Cocainisten im euphorischen Stadium, ihre Ablenkbarkeit, ihre Weitschweifigkeit und Unkonzentriertheit kann durchaus an manische Zustände erinnern, und wie dort findet sich in der Unterhaltung ein Mangel an Zielvorstellungen, aber es gelingt doch immer die Fixation unter der persönlichen Einwirkung, während, sich selbst überlassen, die Schwäche der determinierenden Tendenzen sich besonders bei den schriftlichen Produktionen der Cocainisten in hemmungsloser Weitschweifigkeit verrät.

Durch Kombination der Gifte wird die Cocainkomponente meist noch wirksamer, und es wächst der Anreiz, mehr zu nehmen. Aber das Bewußtsein wird schneller getrübt als durch Cocain allein, jedoch kommt es nicht zu Betrunkenheit, sondern zur Verschwommenheit, wie sich einer unserer Bekannten ausdrückte. Der durch jedes der Gifte mögliche Hemmungsfortfall ist weniger ausgeprägt, und die Gehobenheit, die Selbstsicherheit, die Cocain allein hervorruft, macht hier bei einigen einem Zustand des Zweifelns und einer Tendenz zur weltschmerzlichen Betrachtung Platz.

Auch gegenüber der Morphiumeuphorie wird von den Cocainisten die Erhöhung des körperlichen und seelischen Kraftgefühls durch Cocain als intensiver betont. „Unter Cocain fühle ich mich als König", sagt R., „ich schmiede Pläne von größter Kühnheit, aus der Müdigkeit kann ich gerissen werden, mich stundenlang körperlich betätigen." Das alles fehlt ihm beim Morphium; und tritt an Stelle seiner kalmierenden Wirkung auch im Laufe der Gewöhnung eine Exzitation, so ist diese doch bedeutend geringer an Intensität als die Cocainerregung und erstreckt sich auch viel weniger auf das Physische. Zutreffend stellen Dupré u. Logre das Ideal des Morphinisten als bonheur au repos als passivbuddistisch dem glückhaften Empfinden der Aktivität beim Cocainrausch gegenüber, dem Nitzesche-Ideal des Willens zur Macht.

Dürfen wir das bisher Gesagte zusammenfassen, so scheint uns das Wesen

der Cocaineuphorie in zwei Momenten zu liegen, die sich innig miteinander verflechten, dem Wegfall störender Allgemeingefühle und der motorischen und psychischen Erregung, deren steigernde Bedingungen in der Beschleunigung des Gedankenablaufes, der schnellen motorischen Umsetzung und dem Fortfall von Hemmungen, besonders affektiven bestehen. Es ist der hieraus resultierende Zustand nichts Außergewöhnliches, dem Individuum absolut Neues. Er kann in den besten Stunden des gewöhnlichen Daseins spontan auftreten. Aber er enthält doch genug Positives, um den meisten als eine Steigerung über ihr Durchschnittsniveau zu erscheinen, und darüber wird die Gefahr des Giftes ebenso sorglos wie beim Alkoholabusus übersehen.

Und wenn sie das Wesen des Cocaingenusses nicht in Worte fassen, klar formulieren können, so dürfte gerade das Fehlen des Fremdartigkeitsgefühls in dem Erlebten hieran schuld sein, der sich ja bei dem Genuß anderer Gifte dem Beobachter aufdrängt. Opium, Haschisch, Anhalonium schaffen eine Traumwelt, eine Fülle unerhörter farbenbunter Bilder. Zum Alkohol verleitet zunächst nicht die geistige Anregung, sondern der Reiz, den das Getränk dem Geschmackssinn bietet. Cocain bereitet weder einen Sinnengenuß, noch regt es die Phantasie in sonst nicht erlebbarer Weise an. Ja, gar nicht selten berichtet der gute Selbstbeobachter, daß die Prise gar keine neue Stimmung hervorruft, sondern die Ausgangsstimmung nur vertieft, daß es nicht etwa wie Alkohol ein zuverlässiger „Sorgenbrecher" ist, und so sind Cocainisten dazu gekommen, den Gebrauch zu vermeiden, wenn sie besonders bedrückt sind. Cocain bringt die vorhandene Stimmung erst richtig heraus [1]). Man kann also von dem Erhaltenbleiben der Eigensteuerung des Individuums sprechen, und das läßt begreiflich erscheinen, wenn Freud schreibt: „Man ist einfach normal", und läßt verstehen, wie schwer erfaßbar gerade der Selbstbeobachtung das Wesentliche der Euphorie ist und wie nur der allgemeine Drang nach einem Rauschmittel umschrieben wird mit Sätzen: Man will sein Elend vergessen usw. (So beginnt einer unserer Fälle mit Cocain in der Zeit, als ihm Alkohol zur Betäubung seines Liebeskummers nicht genügte.)

Es fragt sich, ob man aus dem Wesen der Cocaineuphorie Folgerungen ziehen kann bezüglich der psychischen Konstitution, die für sie empfänglich ist, ob es — mit anderen Worten — eine psychische konstitutionelle Disposition für den Cocainismus gibt.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß wir unter den Cocainisten fast regelmäßig Individuen gefunden haben, die psychopathische Züge tragen. Doch dürfte diese Erfahrung nur der auch bei anderen Toxikomanien gemachten entsprechen.

Da nun die Cocaineuphorie vor allem ein gesteigertes Aktivitätsbewußtsein vermittelt, so wird sie von Menschen gesucht werden, bei denen ein Mißverhältnis zwischen Tätigkeitsdrang und Tatkraft besteht.

Diese Diskrepanz ist auch wirklich bei vielen unserer Fälle nachweisbar. Es handelt sich häufig um Menschen mit guter Begabung, aber geringer Gestaltungskraft. In ihnen entsteht ein starkes Insuffizienzgefühl durch das Bewußtsein, nicht gehalten zu haben, was von ihnen erwartet wurde. Und es erscheint

---

[1]) Ähnliches wird vom Haschisch berichtet (Bibra), das ja überhaupt in seiner Wirkungsweise dem Cocain nahesteht.

uns fraglos, daß die Cocaineuphorie das Gefühl für diese Diskrepanz auszugleichen imstande ist und daß dieser Ausgleich gesucht wird. Im einzelnen die Entstehungsbedingungen dieses Insuffizienzgefühles zu verfolgen und am Einzelschicksal der Verknüpfung von konstitutionellem Defekt und Flucht in den Rausch nachzugehen, ist Sache der genetisch arbeitenden Psychologie. Hier genügt es uns, auf die Richtung, in der diese Arbeit liegen müßte, hingewiesen zu haben.

Wahrscheinlich sind die psychologischen Bedingungen für die Entstehung anderer Suchten ähnlich. Auch die Morphiumsucht entspringt einer Unzufriedenheit mit der Wirklichkeit, auch sie ist Flucht. Aber die Sehnsucht nach dem idéal au repos muß einer anderen psychischen Verfassung entspringen, als der Wunsch nach Geltung. Nach dem Morphium greifen nicht die geschäftigen, getriebenen Menschen des Cocains, sondern passive, verhaltene Naturen. Unsere Krankengeschichten geben vielfach Belege hierfür, man stelle etwa den reinen Cocainisten R. F., dem nur gelegentlich zum Cocain greifenden, eigentlich morphiumsüchtigen B. E. gegenüber. Natürlich sind diese Dinge nicht von apodiktischer Gültigkeit, was schon aus der Uneinheitlichkeit in der Wirkungsweise der Gifte hervorgeht. Es kommt zu Übergängen und Mischformen sowohl im Charakterologischen wie in den Strebungen nach Komplementierung. Und es gibt — wir kommen darauf noch zurück — Fälle, in denen der Drang nach Gift ein absoluter ist, in denen die Frage nach der Besonderheit des Genusses, des Rausches, der Betäubung völlig verschwindet.

Der euphorische Zustand ist gebunden an kleine Giftmengen; es seien daher in diesem Zusammenhang die Ergebnisse betrachtet, welche sich bei der experimentell psychologischen Prüfung mit kleinen Cocaindosen ergeben haben. Soweit es sich hierbei um Persönlichkeiten handelt, die mit Cocain noch nicht in Berührung gekommen sind, rühren die genauesten Versuche aus der Kraepelinschen Klinik her und sind von Lange mit der von Kraepelins psychologischen Arbeiten her bekannten Methodik ausgeführt. Ihr Resultat ist kurz folgendes:

Nach einer Injektion von 0,02 g Cocain kommt es innerhalb einer Stunde zu einer Steigerung der zentralmotorischen Erregbarkeit. Die Kraftleistungen wachsen erheblich an. Am Tachystoskop werden die Ergebnisse quantitativ gesteigert, qualitativ verschlechtert. Die Zeiten bei Wahlreaktionen sind verkürzt, Fehlleistungen vermehrt. Unter den Assoziationen überwiegen die flachen Reaktionen. Additionsleistungen nehmen bis zu 12% zu, allerdings steigt auch die Fehlerzahl (von 2,1 auf 2,9). Soweit die objektiven Feststellungen, zu denen noch hinzuzufügen wäre, daß von den Versuchspersonen zum Teil äußerste Erregung, ferner Beschleunigung, aber Unsicherheit angegeben wird, so daß z. B. eine erklärt, sie habe gar nicht schnell genug schreiben können und sich daher öfters verschrieben. Lange zieht aus seinen Ergebnissen den Schluß, daß Cocain die Auffassung äußerer Eindrücke und die höheren intellektuellen Leistungen schädige, das Fehlen einer Beeinträchtigung des Rechnens führt er auf die Steigerung der motorischen Leistungen zurück. Wenn auch eine gewisse assoziative Erleichterung bemerkbar sei, so erleichtere Cocain doch vor allem die Auslösung der Willensimpulse. Ob ein Wegfall von Hemmungen oder die Erregung des motorischen Neurons die Kräfte fördere, sei ungewiß.

Obwohl Lange eine unmittelbare Beziehung seiner Resultate zu den Erscheinungen bei Cocainisten ablehnt, ist für das Verständnis der Cocaineuphorie doch eine kurze Kritik seiner Ergebnisse von Wichtigkeit.

Uns erscheint es nicht richtig, die Wirkung des Cocains auf die motorische Sphäre beschränken zu wollen. Spricht schon die Tatsache, daß die Dosis,

mit der Lange arbeitete, unter Umständen genügen kann, um ein schweres psychotisches Zustandsbild hervorzurufen, gegen seine Behauptung, so konnten wir andererseits keine Beeinflussung rein motorischer Leistungen in Eigenversuchen feststellen. Zählt man die in der Zeiteinheit gelesenen Silben nach kleinen Cocainmengen, so ergibt sich keine Veränderung gegenüber der Norm, und auch die einfache Methode, die Schnelligkeit der motorischen Leistung durch Auszählen von Punkten zu messen, die in einer Minute auf ein Stück Papier mit dem Bleistift zu setzen sind, ließ keine Cocainwirkung erkennen (s. die Protokolle aus einer größeren Reihe von Versuchen). Lange selbst bleibt sich nicht ganz getreu, wenn er die Steigerung der Additionsarbeit auf die motorische Komponente, das Schreiben, zurückführt und nicht auf den intellektuellen Vorgang, andererseits aber auch eine Erleichterung der Assoziationen und eine schnellere Auslösung der Willensimpulse zugibt. H. W. Maier fand bei Cocainisten oberflächliche Assoziationen. Durch Cocaineinnahme (0,6 g) wurde eine Steigerung der Additionsleistungen bewirkt, die von Gesunden kaum erreicht wird. Wir selbst fanden übrigens in Assoziationsversuchen bei Cocainisten und Nichtcocainisten weder die Reaktionszeit noch den Inhalt merklich beeinflußt und halten gerade bei intellektuell Höheren den Versuch für zu grob und mechanisch, um wirklich ein Abbild des assoziativen Geschehens zu geben. Schon durch die Einstellung auf das Experiment gehen hier feine und doch für den Ablauf wirksame Faktoren verloren. Die Verflachung, die man beobachtet, erklärt sich aus dem Gerichtetsein auf den Versuch, das zu bewußter oder unbewußter Ausscheidung des Gefühlsmäßigen führt, wenn das Reizwort nicht gerade affektiv sehr betont wird, wodurch die Beschleunigung in Flachheit umgesetzt wird. Wir haben die psychologische Wirkung von dem Bewußtsein des Experimentes in ganz eklatanter Weise bei einem intelligenten Cocainisten feststellen können, der im Gegensatz zu der gewöhnlichen Aktivierung durch das Gift einen bis ins Motorische gehenden Hemmungszustand darbot, und wir können so nur bestätigen, was Bonhoeffer gelegentlich der berühmten Kraepelinschen Alkoholstudien aussprach: Es träfe nicht die tatsächlichen Verhältnisse, wenn er (Kraepelin) bei den toxisch infektiösen psychotischen Bildern die Analogie der experimentellen spezifischen Giftwirkungen am Gesunden heranzieht. Inwieweit die in der Selbstschilderung von Mayer-Groß stehende Bemerkung des cocainsüchtigen Arztes zutrifft, daß die Beschleunigung des Gedankenablaufes nicht die Vorstellungsbildung, sondern die assoziative Verknüpfung betrifft, dürfte schwer zu entscheiden sein.

Das Rauschstadium. Haben wir in der Euphorie die Konstellation als bedeutungsvoll für den Ablauf des seelischen Geschehens hinstellen und von einer Eigensteuerung des Individuums sprechen können, so tritt mit der erhöhten Zufuhr des Giftes der aktive Einfluß auf die Gestaltung seines Zustandes immer mehr zurück, und die fremde Macht des Giftes wirkt entscheidend. Es erscheint uns nicht fraglich, daß trotz aller oben geschilderten Peinlichkeiten des Cocainrausches gerade dieses Sichüberlassen an eine fremde, unberechenbare Gewalt für einzelne der Toxikomanen den eigentlichen Reiz bildet, der sie zu dem Gift hinzieht, den Reiz eines Abenteuers, auf das sie sich einlassen oder in das sie geradezu stürzen. Trotz der Angst, des Schreckens, der unruhigen Spannung, des „Irreseins" ist es eben ein Zustand des Außersichgeratens, eine Überdehnung,

ein Zerreißen der natürlichen Grenzen, eine Flucht vor dem Ich des Alltags, wie sie im euphorischen Stadium auch angestrebt, aber nur unvollkommen erreicht werden kann[1]). Bei andern wiederum genügt das Wissen um diese Möglichkeit, wenn sie die aufreibenden und peinigenden Zustände des Rausches durch Abbrechen der Einnahme oder Zufuhr von kalmierenden Mitteln, wie Morphium oder Veronal, zu vermeiden suchen. Jedenfalls ist es die Sensation des Rausches, die das Cocain in eine Reihe mit anderen Giften, wie Opium oder Haschisch, zu stellen gestattet.

Es liegt im Wesen der schweren Intoxikationen, daß eine psychopathologische Kritik sich hier zunächst mit den kausalen Zusammenhängen zu beschäftigen hat, d. h. mit dem Zusammenhang der körperlichen Giftwirkung und ihrer seelischen Manifestation. Wir müssen als das Wirkungsgebiet des Cocains vor allem den Cortex ansehen, und hier wird sowohl die motorische als auch die „impressionale Sphäre" (Berze) betroffen. Daß die Organdisposition für die Stärke der auftretenden Symptome nicht unwichtiger ist als die Giftmenge, daß also die absolute Menge der Cocaindosen der Intensität und der Schnelligkeit in der Entstehung der psychotischen Erscheinungen nicht parallel zu gehen braucht, entspricht den Erfahrungen bei anderen Giften. Während aber beim Alkohol ein langanhaltender, meist über Jahre sich erstreckender Abusus notwendig ist, um ein Delirium tremens oder eine Halluzinose zu erzeugen, ist die Aufeinanderfolge von Cocainzufuhr und Cocainrausch, der ja zwischen dem Delir und der Halluzinose steht, zeitlich auf Intervalle von Stunden zusammengedrängt. Hier steht das Gift in einer Reihe mit dem Meskalin (aus dem Anhalonium Lewinii), dem Haschisch, dem Opium, und es liegt die Annahme nahe, daß diese Stoffe nicht erst, wie der Alkohol, ätiologischer Zwischenglieder bedürfen, mittelbarer Produkte, die im Laufe der Vergiftung im Körper oder im Gehirn entstehen (Bonhoeffer), sondern daß sie ihre cerebrale Wirksamkeit unmittelbar entfalten. Der direkten Wirkung dürfte auch das meist viel raschere Abklingen der Rauscherscheinungen entsprechen. Ein sicherer Beweis jedoch hierfür kann heute noch nicht gegeben werden.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die wesentlichsten Momente der Cocainvergiftung, so manifestiert sich die auf- und absteigende Skala der akuten Wirkung folgendermaßen:

1. Euphorische Phase.

Psychomotorische Erregung — Hypersensorium — Aufmerksamkeitssteigerung — Gedankenbeschleunigung — Heiterkeit.

2. Rauschphase.

Betätigungsdrang — Illusionen — Halluzinationen — Aufmerksamkeitsstörung — Wahnhafte Einbildung — Angst.

---

[1]) In ganz entsprechendem Sinne ist eine sehr treffende Bemerkung, die wir bei Williams (Opiate addiction, 1922) finden: „Couriously enough, there is an element of unpleasantness in the use of cocain even to those persons, who continue to use it habitually . . . The victim imagines that „some one is after him." He is fearful and apprehensive, afraid to go outside his room, afraid to meet people and consumed with fear of some mysterious unknown danger. And yet with it all he experiences a certain kind of pleasure which more than offsets the terrors on taking the c., knowing exactly the horrors that he will have to suffer but willing to do so for the sake of experiencing the indescriable pleasure that accompanies the feelings."

3. Depressive Phase.

Psychomotorische Hemmung — Sensorische Abstumpfung — Erschwerter Gedankenablauf — Affektive Gleichgültigkeit oder Ekel.

Ist die erste Phase eine solche der Reizung, die dritte eine der Hemmung, so findet sich in der zweiten eine innige Verflechtung von Reiz- und Hemmungsmechanismen. Aber auch die anderen Stadien finden sich in der Wirklichkeit nicht in schematischer Abgetrenntheit. Nicht nur, daß der Übergang ein allmählicher ist, es können die Symptome jeder Phase verschieden lange nachschwingen, und mitunter klingen sie gar nicht ab.

Wir sahen Cocainisten im Abstinenzstadium nach einer Nacht voll exzessiven Cocaingebrauchs. Es bestanden aus der 1. Phase noch Reste des veränderten Körpergefühls — sie hatten das Gefühl des Schwebens, es bestand die Ängstlichkeit der Berauschten, so daß sie sich vor uns verkrochen, und gleichzeitig die motorische und Denkhemmung des Depressionsstadiums. Ähnlich berichtet Ladame von einer Cocainistin, deren akutes Delir von einem 48stündigen Stupor unterbrochen wurde, nach dessen Lösung sie weiter Illusion und Wirklichkeit mischte. Auch bei medizinischen Intoxikationen hat man ein zyklisches Alternieren von Exzitation und Depression beobachtet.

Trotz solcher Interferenzerscheinungen dürfte die Orientierung über den Seelenzustand des Cocainisten durch das oben skizzierte Schema erleichtert werden, und mit dem eben gemachten Vorbehalt werden wir gerade die Erscheinungen des Rauschstadiums verstehen können als eine Resultante von der Überreizung der motorischen und Sinnessphäre und der Lähmung der höheren psychischen Funktionen.

Von diesem Gesichtspunkt wollen wir zunächst die charakteristische Alteration der Psyche in der Rauschphase betrachten, die Störung der Wahrnehmungsfähigkeit, das Auftreten von Trugwahrnehmungen. Es ist hier nicht die Stelle, auf die Theorie der Halluzinationen überhaupt einzugehen, und es genügt der Hinweis, daß wir jene Momente in Betracht gezogen haben, die Lindworsky in seinem genetischen Lösungsversuch der Kriterien von Wahrnehmung und Vorstellung bespricht. Außer dem außerbewußten Faktor der Herabsetzung der Empfindungsschwelle nennt er als Bedingungen für die Entstehung von Trugwahrnehmungen noch das Zurücktreten des Gesichtspunktes: Wahrnehmung oder Vorstellung durch die Konzentration auf den Inhalt des Gegenstandsbewußtseins, die Reproduktionsschwäche, die Einstellung auf den erwarteten Sinnesreiz und die Störung der Urteilsfunktion.

Was nun den außerbewußten Faktor, die Erregung des Sinnesapparates betrifft, so haben wir schon früher ausgeführt, daß er peripher wie zentral bedingt sein kann, wobei die zentrale Reizung als die wesentliche erscheint. Die Reizung, die gesteigerte Empfindlichkeit der höheren Sinne bzw. ihrer zentralen Projektionsfelder erleichtert den Reperzeptionsakt; so nimmt die sinnliche Lebhaftigkeit der Vorstellungen, die schon in der Euphorie farbiger, reicher an Einzelheiten, plastischer werden, in erhöhtem Maße zu.

Von einer gewissen Bedeutung sind wahrscheinlich auch die Veränderungen der peripheren Sinnesorgane. In der haptischen Sphäre kann sowohl die Abstumpfung wie die Irritation der Endapparate, für die ja die oben erwähnten Versuche von Ehrlich sprechen, den Wahrnehmungsvorgang verfälschen

bzw. zu Täuschungen verführen. Sicher kommt hier nicht, wie Bonhoeffer das für die Alkoholdeliranten wahrscheinlich macht, eine Aufmerksamkeitsschwäche als Grund der sensiblen Störungen in Frage. Übrigens dürfte eine Abschwächung der perzipierenden Funktionen nicht im Widerspruch stehen zu der Bereitschaft für Trugwahrnehmungen, da ja die Ungenauigkeit in der Arbeit des Aufnahmeorgans die Entstehung der Sinnestäuschungen begünstigt, ein Moment, das besonders im Optischen eine Rolle spielt. Zwar liegen Untersuchungen über das Gesichtsfeld von Cocaindeliranten nicht vor — nach kleineren Dosen konnten wir Veränderungen desselben nicht feststellen —, doch haben uns mehrere Cocainisten unabhängig voneinander die Angabe über ein unscharfes Sehen in der Peripherie gemacht, und es dürfte hierbei der Ausfall der abblendenden Iris, eine Folge der starken Pupillenerweiterung, nicht bedeutungslos sein. Auch das atropinisierte Auge sieht ja unscharf. Die Auffassung Erlenmeyers, die Mikrohalluzinationen auf multiple Skotome zurückzuführen, ist jedoch, wie von fachärztlicher Seite uns versichert wurde, unwahrscheinlich. Übrigens fehlt es über die Einwirkung des Giftes auf die Gefäße des Augenhintergrundes an Untersuchungen. Den peripheren Reiz bei der Auslösung der Druckvisionen halten wir nicht für das Wesentliche zu ihrer Entstehung; ihr Inhalt scheint bei verschiedenen Individuen ungleichförmiger zu sein als bei Alkoholikern. Zu erwähnen wäre noch die Möglichkeit, daß die Kaubewegungen und die intensivere Pulsation des Blutes dem Gehör Schalleindrücke zuführen kann, die illusionär verarbeitet werden. Die Hyperakusis aber ist zentraler Natur.

Wenn wir auch nicht in der Lage sind, die Bedeutung der abgeänderten Funktionen der peripheren Sinnesapparate sowie die Erregung ihrer zentralen Projektionsfelder zu entscheiden, so ist doch heute anerkannt, daß diese Faktoren zur Entstehung von Trugwahrnehmungen nicht hinreichend sind, und wir haben nunmehr zu untersuchen, inwieweit die psychologischen Bedingungen für ihre Genese gegeben sind. Sind wir hierbei auch gezwungen, die einzelnen Elemente des seelischen Ablaufs zu sondern, so darf nicht vergessen werden, wie die Verflechtung, das Ineinandergreifen, kurzum die Totalität der psychischen Vorgänge jenen eigentümlichen Zustand der Halluzinose hervorruft. Wir stellen in den Mittelpunkt die Affektlage. Im Cocainrausch ist der Mensch angsterfüllt. Schon die körperlichen Allgemeinwirkungen des Giftes, die Reizung der vegetativen Nerven, vor allem ihre Wirkung auf das Vasomotorium, „dem Erfolgsorgan der Affektmechanismen“ (Berze), die Herzpalpitationen, die Schweißausbrüche, das Zittern usw. begünstigen das Aufkommen der Angst. Denn sie stellen alle wesentlichen körperlichen Begleitsymptome von Angstzuständen dar; treten sie, organisch bedingt wie bei Herzkranken, primär auf, so provozieren sie starke Unlustgefühle, die sich zu Angstaffekten steigern; sekundär verstärken sie den Affekt oft erheblich. Vielleicht lösen sie auch den Affekt bei dem Cocainisten aus, noch ehe er seine psychische Hemmung wahrgenommen hat. Kann doch auch die euphorische Heiterkeit entstehen, bevor die Bedingungen gegeben sind, daß der Cocainist einen verminderten Widerstand bei seinen seelischen Akten bemerkt. Aber es kann die dysphorische Angst auch das Gefühlsmoment sein, das die Wahrnehmung der verminderten Intentionskraft begleitet. Bei der engen Relation von Affekt und psychischer Aktivität ist hier eine genaue Wertbestimmung der einzelnen Faktoren nicht möglich.

Jedenfalls hat diese Angst, die zunächst, phänomenologisch betrachtet, gegenstandslos ist, die Tendenz, sich zu objektivieren, zur Furcht zu werden. Wie der Feldsoldat auf Wache im Dunkel der Nacht losschießt, um den Feind zu provozieren, so soll auch hier die undurchsichtige Atmosphäre möglichen Unheils in etwas Konkretes, Faßbares, wenn auch Feindliches umgewandelt werden. Wir begleiten einen Cocainisten im Beginn des Rausches auf die Straße, er sieht einen Schutzmann, geht scheinbar unbefangen auf ihn zu und fragt nach etwas Gleichgültigem. Er gesteht selbst, daß sein Verhalten nur eine Deckhandlung war, der Versuch, die durch den Schutzmann erregte Spannung zu lösen. Wesentlich erscheint es uns auch, daß Halluzinationen fehlen, wenn aus nicht erklärbaren Gründen der Umschlag des Affektes ins Ängstliche nicht erfolgt.

Andernfalls aber bekommen alle Wahrnehmungen einen Stimmungscharakter. Sie werden von vornherein behaftet mit der Tendenz des Feindlichen. Hieraus verständlich wird die enorme Schreckhaftigkeit des Cocainisten, seine Neigung des Hineinsehens und des Hineinhörens in die Objekte der Außenwelt wie auch die Wahrnehmung von Unwirklichem, und es ist ersichtlich, wie bei der Konzentration auf den Inhalt des Gegenstandsbewußtseins dieser auch in den Trugwahrnehmungen durch den Affekt bestimmt wird.

Hiermit im engen Zusammenhang steht die Einstellung auf den Sinnenreiz. Der Cocainist weiß von seinen halluzinatorischen Erlebnissen, er erwartet sie oft genug mit einer gewissen Spannung, ja, er kann enttäuscht sein, wenn sie ausbleiben; und wenn sie auftreten, versucht er mitunter sie zu gestalten, er steigert sich in sie hinein. Vielleicht ist durch die Erwartung die häufige Erscheinung der weißen Mäuse zu erklären, von den in den Kreisen der Cocainisten viel die Rede ist. Dafür spricht die Erfahrung bei B. E., der mit halluzinatori scher Deutlichkeit kleine schwarze Teufelchen sah, induziert durch seine cocainsüchtigen Freunde. Daß solch eine Einstellung nicht einhergeht mit einem vermehrten psychischen Energieaufwand, sondern im Gegenteil ein Sichgehenlassen, ein Symptom der insuffizienten psychischen Aktivität ist, hat Berze hervorgehoben, er spricht von einem funktionierenden Rest des eingeengten Bewußtseins, und wir betrachten ja den Berauschten als gehemmt in seinen höheren geistigen Funktionen. Es bestätigt so der Cocainrausch die Erfahrung, daß die Zustände, in denen unsere Erinnerungsbilder an Sinnlichkeit gewinnen, durch eine herabgesetzte Verstandestätigkeit charakterisiert sind. Wir haben allerdings nie gehört, daß durch willkürliche Vorstellungen Halluzinationen erzeugt werden könnten. Auch in der Selbstschilderung des Arztes wird ein Einfluß des Willens auf die Vorgänge bestritten, eher scheint die Willensanstrengung erfolgreich gegen das Auftreten oder das Persistieren der Erscheinungen zu sein. Student S. S. erzählt so, wie er durch bewußte Abwendung oder durch Ablenkung, etwa durch Lichtanzünden, den Erscheinungen ein Ende macht. Er hebt hervor, wie schwer es ist, sich nicht „gehen zu lassen", es verlangt diese Abwehrhaltung eine gewisse aktive psychische Energie. Umgekehrt kann die Hinlenkung der Aufmerksamkeit, das längere Betrachten einzelner Objekte ihren Wahrnehmungscharakter ändern (Kleiderständer werden zu Menschen, Handtücher zu Geistererscheinungen). Diese Hinlenkung aber ist meist passiv, ein Gefesseltsein, und Beobachtungen, daß sonst Unbemerktes im Rausch auffällig wird, Tapetenmuster und dergleichen werden fälschlich

als ein schärferes Sehen gedeutet, sie sind nur das Symptom der überwiegenden passiven Wahrnehmung, die sich von außen leiten läßt. Daher erliegt der Berauschte auch der Täuschung bei fremder Einwirkung, ein Zeichen für die Störung seiner Urteilsfunktion. Man kann bei den Illusionen geradezu von induzierten Verfälschungen der Außenwelt sprechen (s. S. 1033). L. E. nimmt ein Kaffeesieb ohne Einwendung für eine Lupe an, oder ist von der Unwirklichkeit seiner soeben durchlebten, nach Liepmann erzeugten visionären Erlebnisse trotz ihrer Unmöglichkeit nicht zu überzeugen. Die Unsicherheit des Urteils manifestiert sich auch, indem zuweilen die Erscheinungen befragt werden, etwa nach Einzelheiten aus dem Leben des Cocainisten oder indem Anforderungen an sie gestellt werden, z. B. Lieder zu singen. Andere erschließen aus dem Fehlen von Spuren die Irrealität des Wahrgenommenen.

Für die Bedeutung der Urteilsfunktion bei der Genese der Halluzination spricht ferner die Beobachtung, daß Cocainisten höherer Bildungsstufe anscheinend seltener Sinnestäuschungen erleben als andere, eine Erfahrung, die man ja auch bei Alkoholikern gemacht hat. Aber dies ist das einzige Moment, in dem sich die seelische Struktur als bedeutungsvoll für die Genese und die Art der Halluzinationen nachweisen läßt. Im übrigen war ein Einfluß der psychischen Konstitution auf das Sinnesgebiet, das jeweils empfänglich für Täuschungen war, nicht zu erkennen, und wir haben akustische Halluzinationen bei Menschen mit ausgesprochen visuellen Fähigkeiten ebenso häufig konstatieren können wie optische Trugbilder bei Individuen mit hochentwickelten akustischen Fähigkeiten.

Es gehört zu den Eigentümlichkeiten des Cocainrausches, daß auch im Stadium der Halluzinose eine Trübung des Bewußtseins nicht vorhanden zu sein braucht, wenigstens subjektiv häufig nicht erlebt wird. Es kommt dann zu Zuständen der Spaltung der Persönlichkeit in ein erlebendes und ein kritisierendes Subjekt, die an schizophrene Zustände denken läßt. Wir erinnern daran, daß das Studium eines anderen Giftes, des Meskalins, analoge Erfahrungen zeitigte (s. Diskussion zu dem Vortrag Guttmann). Aber wie die Versuchsperson unter Meskalin trotz des Rausches sich doch für besonnen hält, so dürfte auch der Cocainist bezüglich der Luzidität seines Bewußtseins nicht als kritischer Selbstbeobachter anzuerkennen sein. Immerhin erscheint es uns fraglos, daß der Grad der Bewußtseinstrübung bei beiden Giften auffällig gering sein kann, wofür auch die nicht selten dem objektiven Urteil standhaltende, auf kleinste Einzelheiten sich erstreckende Fähigkeit der Reproduktion des Erlebten geht. Die Veränderungen des Bewußtseins beschränken sich aber nicht nur auf den Grad seiner Klarheit, sie können den Bewußtseinstonus als solchen betreffen, und auch Störungen des Zeitbewußtseins können den Wahrnehmungsakt beeinflussen.

Nebenbei sei bemerkt, daß Meskalin und Cocain noch andere Berührungspunkte in ihren Wirkungen haben. Auch Meskalin erzeugt jene sentimentale Stimmung des Alleweltumarmenwollens. Es wirkt individuell verschieden, kann aber ebenso wie Cocain bei demselben Individuum ganz differente Erscheinungen hervorrufen. So standen bei Serko einmal optische, das zweite Mal haptische Halluzinationen im Vordergrund, während beim dritten Male die assoziativen Störungen betont waren. Die sensorische Hyperästhesie, die es provoziert, nimmt allerdings viel höhere Grade an als bei dem Cocainisten.

Die Farbenpracht der Visionen ist viel reicher, ihr Wechsel viel rascher, ihre sinnliche Lebhaftigkeit entspricht eher den Erscheinungen des Haschisch- oder Opiumrausches. Dagegen besteht noch eine Analogie in der Verschmelzung von optischen und haptischen Halluzinationen. Wie der Cocainist z. B. die Buchstaben gleichzeitig sieht und fühlt, die er unter die Haut gespritzt wähnt, so verbinden sich beim Meskalinrausch die eigenartigen Mißempfindungen von der Transformation der eigenen Glieder mit ihrer Vision. Diese Mißempfindungen, das Flüssigwerden des Bauches, die Ablösung von Gliedern, ihr Hölzernwerden usw. sind mitunter im Meskalinrausch dominierend, vielleicht erinnert die Angabe des C. H. von dem Gefühl der gewulsteten Lippen, des vorspringenden Kinns an sie. Eigenartigerweise ruft auch Brom in akuten Vergiftungsstadien derartige Empfindungen hervor.

Soweit die allgemeine Besprechung der Halluzinationen. Ihre inhaltliche Abhängigkeit von der einzelnen Persönlichkeit wird noch erörtert werden.

Teils in enger Verknüpfung mit den Trugwahrnehmungen, teils losgelöst von ihnen haben wir unter den Symptomen des Rausches die Tendenz zu wahnhaften Ideen geschildert. Man kann die hier vor sich gehende Wahnbildung als katathym bezeichnen, denn auch sie steht in engstem Zusammenhang mit dem Affekt. Auf die Einzelheiten bezüglich des Inhaltes der Wahnbildung braucht nicht noch einmal eingegangen zu werden, doch ist eine prinzipielle Frage zu erörtern, die auch das Gegenständliche der Trugwahrnehmungen berührt. Man hat behauptet, daß sowohl diese wie die wahnhaften Gedankengänge auf einer Lockerung von Hemmungen beruhen und in die Richtung der Wunscherfüllung hinzielen, daß also die Freudschen Mechanismen der Traumbildung die wirksamen Faktoren sind (Marx). Weiße Mäuse, die halluziniert werden, ständen im Zusammenhang mit infantilen Erinnerungen an Albinos, sexuelle Umdeutungen der Wahrnehmungswelt entsprächen den Begierden usw. Nun ist es fraglos, daß die Kontinuität des Seelenlebens auch durch die exogen bewirkten seelischen Vorgänge des Cocainrausches nicht zerrissen werden müssen. Aber schon die Tatsache, daß diese überhaupt bewußtseinsfähig sind, daß nicht die Ausschaltung der Kritik (Zensur) oder gar des Oberbewußtseins Bedingung ihrer Entstehung ist, beweist, daß sie anders geartet als die Träume sind. An ein Nachlassen der Zensur könnte man schon bei dem Höhepunkt des euphorischen Stadiums denken. Hier, wo das Gift die Zunge gelöst hat, kommt es zu offenen Selbstbekenntnissen, die sicher tiefere Einblicke in das Seelenleben gestatten, als das in nüchternem Zustande möglich wäre. Man weiß dies ja vom Alkohol. In vino veritas, und von Anhalonium heißt es, es zwinge zu rücksichtsloser Offenheit. Aber zwischen diesen Bekenntnissen und den unbewußten Strebungen, die uns die Traumanalyse aufdeckt, liegt eben doch eine durch das Gift nicht niedergerissene Scheidewand. Berauscht sprechen wir aus, was wir sonst nur zu denken wagen, im Traum wird uns erfüllt, was wir wach sogar als unseren Gedanken verleugnen.

Wir konnten also einen Symbolcharakter von Wahnidee oder Trugwahrnehmung nicht feststellen, wie ja auch die Halluzinationen der Alkoholdeliranten keine komplexen Halluzinationen sind (Bleuler). Soweit ein Zusammenhang mit dem normalen Leben des einzelnen überhaupt nachweisbar war, erstreckte er sich auf die „Tagesreste“, d. h. es spielten die affektiv betonten Erlebnisse der jüngsten Vergangenheit auch in die psychotischen hinein. Das Kontroll-

mädchen, das vergessen hat, sich zu „stellen", sieht ebenso wie der Schieber, dessen Papiere in Unordnung sind, überall den Kriminalbeamten, der Soldat den Feind usw.

Unterscheidet das Fehlen des Symbolcharakters bzw. der mehrfachen Determination das Wahnbild des Cocainisten vom Traum, so bildet seine Systematisierung einen Gegensatz zum alkoholischen Delir, vielleicht auch ein Zeichen dafür, daß die Alteration der höheren psychischen Funktionen durch Cocain weniger tief geht, als durch Alkohol. Selbst die primitivsten wahnhaften Einbildungen versucht der berauschte Cocainist zu begründen, wie etwa B. E. die elektrische Beeinflussung, die er spürt, dem unter ihm wohnenden, mit ihm verzankten Monteur zuschreibt. Aber ernüchtert folgt momentane Einsicht, und nur der chronische Cocainist spinnt seine Wahnideen weiter aus und hält an ihnen fest.

Wir können den Mechanismus der Wahnbildung beim Cocainismus so wenig erklären wie bei anderen psychotischen Erkrankungen. Wir müssen sie hinnehmen als eine der Reaktionsformen der desäquilibierten Persönlichkeit und begnügen uns mit dem Hinweis, daß die vergleichende Symptomatologie der Toxikosen gerade diesbezüglich eine überraschende Gleichförmigkeit zeigt. Der innere Aufbau der Wahngebilde ist bei den verschiedenen Giften völlig gleich, und eines der Grundelemente, die Beziehungsidee, tritt in mehreren unserer Fälle in gleicher Form, in gleicher Bewertung, gleiche Reaktionen auslösend auf, mag das Individuum unter Cocain oder unter Alkoholwirkung stehen.

Bedarf es für die Bildung wahnhafter Gedankengänge, soweit sie im akuten Vergiftungsstadium erfolgt, keines prädisponierenden, konstitutionellen Momentes, so dürfte dieses wohl in allen Fällen vorhanden sein, in denen in der Abstinenzperiode entstandene oder mit hineingebrachte Wahnvorstellungen lange Zeit festgehalten werden. Dann ist nach unseren Erfahrungen sorgfältige Prüfung daraufhin erforderlich, ob es sich wirklich nur um paranoisch veranlagte Cocainisten handelt (paranoiâques constitutionels, Vallon u. Bessière) oder ob der Cocainmißbrauch nicht eine zufällige Komplikation einer eventuell durch das Gift provozierten Psychose ist. Vor allem gilt dies bei den Cocainschnupfern, und wir haben auf das Beispiel solch eines Zusammentreffens bereits ausführlich hingewiesen.

In welcher Beziehung zu den psychischen Vorgängen steht nun das äußere Verhalten des berauschten Cocainisten? Wir erinnern uns, daß er schon im euphorischen Stadium lebhafte motorische Erregung zeigte. Waren deren Umsetzungen auch nicht von hohem Niveau, so waren sie doch in sich sinnvoll. Dagegen ist das Beschäftigtsein der Berauschten eine Betriebsamkeit, bar jeder Leitidee. In dem sinnlosen Ordnungmachen, dem häufigen Sich-waschen, dem Schreiben, Bilanzen machen, in dem Umherschweifen und dem Suchen, überall sehen wir eine klaffende Inkoordination von Handlung und Zweck. Äußerlich betrachtet könnte man ohne Kenntnis von der Vergiftung die Leute für Zwangsneurotiker halten, die an Waschzwang usw. leiden. Auch ihre Menschenscheu, ihre Bedenklichkeit (habe ich all meine Papiere, werde ich noch die nächste Prise nehmen?), ihr Haften an Kleinigkeiten, ihre Unfähigkeit, selbständig, ohne daß gerade von außen ablenkende Reize kommen, einmal begonnene Tätigkeit abbrechen zu können, erinnert an die Zwangsneurose. Aber bei allem Triebmäßigen fehlt hier die Erkenntnis

der Unsinnigkeit ihres Handelns, es fehlt daher auch jeder innere Widerstand, es findet nicht wie bei dem Zwangsneurotiker ein innerer Kampf statt, es sind vielmehr impulsive Handlungen, die wir sehen.

Wir führen auch sie weniger auf eine Schwäche der Urteilsfunktion zurück, erblicken vielmehr auch in ihnen das Wirken des Affektes der Angst. Wie die frei flottierende Angst das Bewußtsein auf Gegenständliches zwingt bis hin zur Halluzination, so vermag sie sich auch motorisch umzusetzen. Der Geschäftige flieht vor sich selber, flieht vor seiner Angst. Noch in der Art des Vollzuges liegt das affektive Moment. In jedem Suchen liegt eine gewisse Erregung, eine Spannung, ein Zweifel. In dem Ordnen wird unbewußt der Versuch gemacht, die feindliche Außenwelt zu beherrschen, und das Schreiben, Rechnen, Bilanzenmachen ist ein inneres Ordnen, ein Festlegen der äußeren Betätigung wesensgleich.

Hinzu kommt, daß diese der Zielvorstellung entbehrenden Handlungen wie übrigens auch das Herumschweifen, das Vagieren, der Ausdruck der inneren Leere sein können. Daher treten dieselben Erscheinungen auch da auf, wo ein organischer Prozeß die Fähigkeit zu einer einheitlichen, zielbewußten Tätigkeit zerstört. Wir erinnern an das Umherkramen der senilen Dementen. Das suchende Wühlen in den Betten, das Auf- und Abziehen der Bettwäsche; die planlose Umsetzung ihrer Unruhe kann mit dem Verhalten der deliranten Cocainisten in Parallele gesetzt werden. Wir finden dann das Herumschweifen in Dämmerzuständen, besonders epileptischer Herkunft, und schließlich bietet das Verhalten des Normalen Analogien. Wir treffen uns, wenn unser Bewußtsein durch innere Vorgänge absorbiert war, bei sinnlosem Herumsuchen an, beim ruhelosen Auf- und Abschreiten oder bemerken, daß wir wirklich „in die Irre“ gegangen sind. Es muß also ein gewisser Anteil unserer bewußten psychischen Energie für die äußere Aktion aufgewandt sein, wenn diese nicht triebhaft und reaktiv, sondern *gerichtet* sein soll.

Zur Frage der Cocaingewöhnung.

Wenn wir an eine Toxikomanie wie an den Alkoholismus und Morphinismus denken, so pflegen wir damit meist den Begriff der *Gewöhnung* als ohne weiteres zugehörig zu verbinden. In der Tat ist auch für den Cocainismus die herrschende Ansicht die, daß es eine Gewöhnung gebe.

Wir vermuten, daß die Leichtigkeit, mit welcher man die Frage nach der Cocaingewöhnung im allgemeinen bejaht, zum Teil darauf beruht, daß der Begriff der Gewöhnung nicht scharf genug gefaßt wird. Viele denken dabei an Angewöhnung, an eine leidenschaftliche Gewohnheit, von der man schwer oder gar nicht loskommt, kurzum an einen psychologischen Tatbestand. Dieser liegt, wie wir oben ausführten, sicherlich vor. Etwas anderes aber ist es, zu entscheiden, ob ein Pharmakon den Organismus so umstimmt, daß sonst sicher tödliche oder schwer toxische Dosen ihm nunmehr nichts anhaben, daß anfänglich wirksame Gaben im Laufe der Zeit wirkungslos werden, so daß sie zur Reproduktion des ursprünglichen Effektes immer wieder gesteigert werden müssen. Ist dies der Fall, dann kann man von Gewöhnung sprechen. Eine solche Gewöhnung kann der Körper auf verschiedenen Wegen erreichen; es kann bei interner Verabreichung der Darm einer Resorption immer mehr Widerstand

entgegensetzen, so daß prozentual immer weniger von dem schädlichen Mittel überhaupt in den Organismus hineingelangt; er kann lernen, die Ausscheidung des Giftes durch Nieren, Darm, Leber oder Lungen zu beschleunigen; er kann die Fähigkeit gewinnen, es zu zerstören oder zu unschädlichen Verbindungen mit anderen Substanzen zu kuppeln; schließlich können sich auch die Angriffsorgane des Giftes im Laufe der Zeit gegen seine Wirkung abstumpfen. Diese Möglichkeiten können sich kombinieren. (Vgl. Joël: Zur Pathologie der Gewöhnung.)

Die Frage, ob es eine Cocaingewöhnung gebe, hat naturgemäß von Anfang an stark interessiert, denn es ist ja von größter prognostischer Bedeutung, ob der Organismus lediglich rein psychisch an das Gift gebunden ist oder ob außerdem noch eine somatische Veränderung im Sinne eines cellulären Gifthungers vorliegt, die womöglich nur sehr allmählich rückgängig zu machen geht.

Aus naheliegenden Gründen konnte hier nur das Experiment am Tier herangezogen werden. P. Ehrlich, der mit Mäusen arbeitete, Wiechowski, der an Hunden Versuche anstellte, konnten keinerlei Gewöhnung konstatieren. Grode sah bei Meerschweinchen, Katzen und Hunden sogar eine nicht unerhebliche Steigerung der Empfindlichkeit eintreten, die entweder in substantieller Kumulation, also einer wirklichen Anhäufung des Giftes ihren Grund haben kann oder aber in einer zunehmenden Reizbarkeit seiner Zielorgane. Kaninchen, die Wiechowski zufolge das Cocain völlig zersetzen, werden nach Grode zwar nicht empfindlicher, gewöhnen sich aber ebensowenig wie die anderen Versuchstiere. Zu bemerkenswerten Ergebnissen kam Rifàtwachdani bei Nachprüfung von Wiechowskis Untersuchungen. Seine Kaninchen schieden bei einmaliger subcutaner Verabreichung von 0,05 g salzsauren Cocains bis 85% im Harn aus; bei täglich wiederholter Injektion der gleichen Menge kam es innerhalb von 9 Tagen zu immer größeren Cocainausscheidungen, bis zu 112%, woraus also dreierlei hervorgeht: 1. daß Kaninchen sehr wohl im Harn Cocain auszuscheiden vermögen, 2. daß eine gewisse Anhäufung im Tierkörper stattfindet, 3. daß die Tendenz vorliegt, allmählich prozentual mehr auszuscheiden. Zu ähnlichen Resultaten haben die Studien von K. Levy geführt. Auch er konnte weder bei Kaninchen noch bei Hunden erhöhte Toleranz nach länger durchgeführten Cocaininjektionen feststellen, im Gegenteil bei Kaninchen Sensibilisierung. Diesen Sensibilisierungswirkungen gingen einige Tage der Latenz voraus, in denen sich also noch keinerlei Einfluß des Cocains zeigte. Nach mehrwöchigen Pausen riefen die früheren Dosen die gleichen Effekte hervor. Im Hundeharn wurde bei längerer Cocainverabreichung keinerlei Änderung in der Ausscheidungsmenge bemerkt. Schließlich konnte er bei Tieren, die geringere Cocaingaben längere Zeit ohne schwerere Schädigung erhalten hatten, bei Aussetzen des Mittels niemals Abstinenzerscheinungen feststellen. Wir werden sogleich sehen, daß diese Untersuchungen bemerkenswerte Analogien zu den Beobachtungen an Cocainisten darbieten.

Auf einen angeblichen Entgiftungsvorgang im Gewebe, der auch für den Menschen zutreffen soll, hat Kohlhardt aufmerksam gemacht. Nachdem er beim Kaninchen um eine Extremität eine Stauungsbinde gelegt hatte, konnte er bei genügend langer Strangulation das Doppelte der letalen Dosis einspritzen, die nun unschädlich blieb. Seiner Deutung, das Cocain werde durch irgendwelche Wirkungen des lebendigen Protoplasmas zerstört, tritt Rifàtwachdani entgegen, der nämlich aus solchen abgebundenen Extremitäten noch ansehnliche Mengen des Alkaloids zurückgewann und den ganzen Vorgang als bloße Resorptionsverlangsamung hinstellte. Damit würde denn die Strangulierung grobmechanisch nichts anderes bewirken, als was das Adrenalin auf vasoconstrictorischem Wege erreicht. Eine humorale oder celluläre Entgiftung (Zerstörung) müssen wir als um so fraglicher hinstellen, nachdem Wiechowski auch in überlebenden Organen keine Zersetzung des Cocains hat nachweisen können.

Einen sehr bemerkenswerten Beitrag zur Gewöhnung eines isolierten Organes ans Cocain hat dagegen Kochmann beigebracht. Er stellte fest, daß Froschherzen sich spontan von der toxischen Wirkung einer Cocainlösung erholen, welche bei genügender Konzentration bis zu diastolischem Stillstand führen kann. Daß es sich dabei nicht allein um eine

allmähliche Zersetzung des Cocains handelt, wurde dadurch bewiesen, daß die einem wieder erholten Herzen entnommene Giftlösung bei einem zweiten frischen Herzen Schädigungen setzen kann, die das erste Herz schon überwunden hatte. Ebenso gelang es ihm zu zeigen, daß bei einem gewöhnten Herzen eine sonst sicher schädigende Cocaingabe keine oder nur geringe toxische Wirkung hervorruft. Der Mechanismus dieser Gewöhnung blieb unklar. Die Annahme, daß vielleicht Spaltprodukte des Cocains durch Besetzung der giftempfindlichen Stellen deren Bindung mit Cocain verhindern, hat sich experimentell nicht stützen lassen.

So widerspruchsvoll also in gewissen Einzelheiten die erwähnten Tierversuche ausgefallen sind, so einheitlich beantworten sie die uns interessierende Hauptfrage: Eine Gewöhnung konnte nicht festgestellt werden, oft genug kam es im Gegenteil zu einer Steigerung der Empfindlichkeit. Gültige Beweise für eine zelluläre oder humorale Entgiftung sind bisher nicht beigebracht worden.

Über das Schicksal des Cocains beim Menschen sind wir sehr mangelhaft unterrichtet. Naturgemäß fällt der Beginn der klinischen Beobachtung zeitlich mit dem Abschluß des Cocaingenusses oder der Cocainvergiftung fast ausnahmslos zusammen. Als tödliche Gabe ist für den Menschen 3—14 mg pro Kilogramm Körpergewicht berechnet worden.

Wollen wir uns nunmehr aus den bei der medizinalen Verabreichung des Cocains gesammelten Erfahrungen sowie aus der Anamnese der Cocainisten, als den beiden zur Verfügung stehenden Quellen, ein Urteil bilden, so müssen wir vor allem zwei Gesichtspunkte berücksichtigen, die gern als Beweise für eine angebliche Cocaingewöhnung des Menschen herangezogen werden. Zunächst wird auf die hohen Dosen hingewiesen, die diese Personen ohne Schaden zu sich nehmen, sodann und mit noch größerem Gewicht, daß sie zu diesen hohen Gaben durch allmähliche Steigerung gelangt sind. So sind Tagesgaben von 3, 5, 8 und 10 g, also Multipla der letalen Dosis, angegeben worden. Berühmt ist der Fall von Haupt (vgl. S. 1043), wo eine Mutter ihrem 14jährigen Sohn bis zu 60 Spritzen einer 5%igen Cocainlösung täglich beibrachte und dabei auf etwa 3 g pro die kam. Daß die Höhe der Gaben jedoch nicht ohne weiteres zum Beweise einer Gewöhnung verwertbar ist, ergibt sich aus der außerordentlich großen individuellen Toleranzbreite, die gerade für das Cocain besteht. Wie nach der einen Seite ausgesprochene Überempfindlichkeiten, Idiosynkrasien vorkommen, wobei Dosen von 0,025 und darunter schon bedrohliche Erscheinungen hervorrufen, so gibt es zweifellos eine angeborene besondere Widerstandsfähigkeit, und es werden jedenfalls die Cocainisten nicht zu der ersteren Gruppe gehören. Chouppe berichtet z. B. über eine Person, die auf eine erstmalige subcutane Injektion von 0,2 g nur mit sehr geringen und flüchtigen Erscheinungen reagierte, und außerdem sind eine große Reihe von Fällen bekannt geworden, wo sonst tödliche Dosen lediglich mittlere oder geringe Vergiftungserscheinungen hervorriefen. Neben diesen individuellen Verschiedenheiten ist nun noch zu berücksichtigen, daß eine Steigerung der Dosen durchaus noch keinen Rückschluß auf eine nunmehr erhöhte Toleranz erlaubt. Denn diese Steigerung wird oft genug durch ein größeres Zutrauen zu dem Gift, durch eine lebhaftere Neigung, immer wieder seine Wirkung zu verspüren, bedingt. Erst wenn die zuverlässige Angabe erfolgt, die wirksame Anfangsdosis sei nach längerem Gebrauch ohne jeden Effekt geblieben, und deshalb habe man zu höheren Gaben gegriffen, erst dann wird man von Gewöhnung sprechen dürfen.

Sehen wir nach diesen Gesichtspunkten die fremden und unsere eigenen Fälle durch, so finden wir fast ausnahmslos hier wie dort schnelle und erhebliche Steigerungen im Giftkonsum. Kritische Angaben aber im Sinne der eben entwickelten Ausführungen haben wir in der Literatur vermißt.

Von den von uns Untersuchten haben wir häufig die Angabe erhalten, daß die erste Prise keinerlei Wirkung ausübte, und ganz entsprechende Beobachtungen sind übrigens auch von Cramer und von Vallon u. Bessière gemacht worden. Erst am zweiten oder dritten Tag merkten dann diese Personen die erste Wirkung, manche freilich, indem sie inzwischen die Prisen gesteigert hatten, andere dagegen nach bestimmter Angabe nach denselben Mengen, was vielleicht auf mechanische oder dynamische Kumulation zurückzuführen ist. Ähnliche Erfahrungen hat man übrigens gelegentlich bei therapeutischer Anwendung gemacht, wobei eine erstmalig gut vertragene Injektion bei ihrer Wiederholung zu schweren Nebenwirkungen geführt hat (Decker, Laubi). Zuweilen hörten Anfänger, wie uns das mehrfach berichtet wurde, enttäuscht über die Wirkungslosigkeit nach einigen Versuchen auf und verspürten dann beim Aussetzen zu ihrer eigenen Überraschung ein Cocainverlangen, das dem Gefühl einer inneren Leere und Anregungsbedürftigkeit entsprang. Hier möchten wir eine realiter bereits eingetretene, wahrscheinlich geringe Wirkung annehmen, die nur nicht gleichzeitig erkannt wurde, sondern erst nachträglich zum Bewußtsein kam. Unsere mit besonderer Sorgfalt erhobenen Nachforschungen, ob zur Steigerung der ursprünglichen Dosen ihre effektive Unzulänglichkeit geführt hat, ist uns kein einziges Mal in bejahendem Sinn beantwortet worden. Lediglich der Wunsch, die an sich nicht geringer als im Anfang einsetzende Wirkung häufiger zu reproduzieren, verbunden mit der Erfahrung, daß dies ohne besonderes Risiko durchführbar sei, hat in unsern Fällen die allmähliche Erhöhung des Giftverbrauches herbeigeführt.

Sprechen diese Angaben schon gegen eine durch Gewöhnung erworbene Immunität, so wird dies noch durch einige weitere Tatsachen gestützt. Erstens durch das Fehlen schwererer, insbesondere körperlicher Abstinenzerscheinungen, wie sie z. B. bei der Morphiumentziehung beobachtet werden. Die oben geschilderten sogenannten Abstinenzsymptome entspringen, soweit sie psychisch sind, der Gier nach der gewohnten Anregung; die körperlichen sind so gering, daß zu ihrer Erklärung die allgemeine Schwächung, der Giftschaden als solcher, der sich nun zum ersten Male unverhüllt darbietet, ausreicht oder aber, da es sich ja fast ausschließlich um Psychastheniker handelt, der Eintritt des status quo ante zur Deutung herangezogen werden kann. Typischerweise wird von den Cocainisten, die sich ja zuweilen eine freiwillige Abstinenz auferlegen, die psychische Komponente des Cocainhungers gegenüber der sehr zurücktretenden körperlichen selbst betont. Eine andere Tatsache ist die, daß selbst nach jahrelangem Cocainismus bei plötzlicher Überdosierung alle Symptome der akuten Vergiftung auftreten können, worauf schon Lewin (Nebenwirkungen) früher hingewiesen hat und was wir auch aus eigener Erfahrung bezeugen können.

Weiterhin haben wir in Analogie zu den vorhin erwähnten Tierversuchen von K. Levy gefunden, daß Cocainisten nach einer längeren Pause, z. B. nach 6 oder 8 Monaten, ohne jeden Schaden die gleiche Dosis zu sich nehmen können, mit welcher sie vor dieser Pause aufgehört hatten, was z. B. Morphinisten nicht

können, wo ja schon eine Karenz oder sogar schon eine Reduktion der Dosis während weniger Tage genügt, um ein relativ hohes Maß von Empfindlichkeit wiederherzustellen. Der Cocainist hingegen muß zu seiner alten Dosis zurückkehren, um den gewünschten Erfolg zu haben. Der wirklichen Gewöhnung des Morphinisten entspricht eine wirkliche Entwöhnung. Der Mangel einer solchen Entwöhnung beim Cocainisten spricht dafür, daß es während des Gebrauchs überhaupt nicht zu einer Steigerung der Toleranz gekommen ist.

Einen noch unmittelbareren Beitrag zu diesem Gegenstand bieten aber unsere auf S. 1092 geschilderten Versuche an Cocainisten. Es handelte sich bei zweien von ihnen (R. F. und L. E.) um seit Jahren mit dem Gift vertraute Cocainisten, die ihre Tagesdosis ziemlich hoch (1—3 g) angaben. Die Wirkung, und zwar eine weit stärkere, als wir sie sonst bei ihnen sahen, trat schon nach der geringen auf mehrere Stunden verteilten Gesamtgabe von 0,5 g ein, also bei einer Größenordnung, die — bei nasaler Anwendung — auch sonst als die durchschnittliche zur erstmaligen Erzeugung einer großen Wirkung von uns konstatiert worden ist. Beide Cocainisten reagierten also, was die Höhe des Giftquantums anlangt, nicht anders als Anfänger. Im gleichen Sinne sprechen Versuche, die Frantz auf unsere Veranlassung angestellt hat und in denen sich auch auf körperlichem Gebiete ergab, daß langjährige Cocainisten auf eine subcutane Einzeldosis von 0,05 g Cocain durchaus nicht geringere Erscheinungen aufwiesen als durchschnittlich reagierende Nichtcocainisten. Neben der Möglichkeit, daß manche Cocainisten absichtlich viel höhere Dosen angeben, um damit zu imponieren, ist natürlich auch stets die Reinheit des Präparates zu berücksichtigen, von der wir uns ja in unseren eignen Versuchen versichern konnten.

Es bleibt noch übrig, auf ein sehr charakteristisches Symptom einzugehen, das zunächst im Sinne einer Gewöhnung zu sprechen scheint. Fast alle Cocainisten geben an, in ihrer Anfangszeit tage- und nächtelang wach und in fast unterbrechungsloser Bewegung gewesen zu sein, was ihnen später nicht mehr möglich war. Wir glauben aber hierin lediglich den Ausdruck einer durch den fortwährenden Giftgenuß veränderten, d. h. abgeschwächten Reaktionsmöglichkeit des Organismus zu sehen. Die psychomotorische Erregbarkeit und Erregung ist nicht geringer geworden, aber die Umsetzung in körperliche Bewegung ist gegenüber dem Gesunden bei dem chronisch Vergifteten und Erschöpften beschränkt.

Für die Vermutung Lewins, daß sich Morphinisten schneller ans Cocain gewöhnen, weil das Morphin schon die Angriffspunkte des Cocains im Sinne einer erhöhten Toleranz verändert habe, konnten wir unter unseren Fällen keine Bestätigung finden. Nach unseren Beobachtungen ist das Gegenteil wahrscheinlicher.

Fragen wir schließlich noch, ob vielleicht, wofür ja das Tierexperiment Belege gibt, auch beim Menschen etwa das Gegenteil von Gewöhnung, d. h. eine zunehmende Sensibilisierung stattfindet. In einigen Fällen sind uns Angaben über eine Abnahme im Verbrauch der Alkaloidmengen gemacht worden, aber auch hier muß man in der Deutung zurückhaltend sein. Ein Abbau der Menge kann seinen einfachen Grund darin haben, daß die ursprüngliche Dosis überflüssig hoch gewählt war, ohne doch deshalb geradezu toxisch gewesen zu sein, kurzum der Betreffende war von vornherein cocainempfindlicher als er selbst wußte; er nahm damals „auf alle Fälle" möglichst viel von seinem Pulver.

Eine weitere Möglichkeit liegt in der Variabilität der Resorptionsverhältnisse. Denken wir an die Prise, so können sie günstiger werden, indem, wie schon erwähnt, von ulcerierten und gereizten Schleimhautflächen eine begierigere Aufsaugung stattfindet als von intakten. Eine zunehmende cerebrale Reizbarkeit, die etwa auch in einer gesteigerten Empfänglichkeit für Alkohol zum Ausdruck kommen könnte (nicht müßte), haben wir in keinem Fall konstatieren können. Daß eine ganz exakte Dosierung bei der nasalen Applikation nicht möglich ist, wurde bereits früher erwähnt.

Ziehen wir das Fazit, so können wir sagen, daß uns bis heute jeder Beweis dafür fehlt, daß der Mensch unter gewohnheitsmäßigem Cocaingenuß zu einer erhöhten Cocainfestigkeit oder umgekehrt zu einer erhöhten Cocainempfindlichkeit gelangt.

Die prognostische Bedeutung dieser Erkenntnis werden wir noch später würdigen.

Differentialdiagnose.

Je nachdem es sich um die schwere akute Cocainvergiftung, den Cocainrausch oder das euphorische Stadium handelt oder um das Bild der Abstinenzerscheinungen, werden sich verschiedene differentialdiagnostische Möglichkeiten ergeben.

Die akute schwere Intoxikation läßt mit ihren Krämpfen und ihrem Bewußtseinsverlust zunächst an einen Status epilepticus denken oder an solche Vergiftungen, bei welchen epileptiforme Zustände vorkommen, wie vor allem bei der Alkohol- und Blei-, ferner seltenerweise bei der Absinth-, Ammoniumsalz- und Santoninvergiftung. Die Entscheidung kann im Status nur die Anamnese geben. Handelt es sich jedoch um vorübergehende Konvulsionen, so kommen die weiter unten gegebenen diagnostischen Hinweise in Betracht, die auch bei Fällen mit vorwiegenden Lähmungserscheinungen zu beachten sind.

Das euphorische Stadium und der Rausch dürften dagegen im allgemeinen weniger diagnostische Schwierigkeiten bereiten, selbst wenn weder anamnestische Daten vorliegen, noch Indizien etwa in Form eines verdächtigen Pulvers zur Hand sind.

Die wichtigste Abgrenzung betrifft hier die Alkoholeuphorie und den Alkoholrausch. Sie kann dadurch erschwert sein, daß der meist im geselligen Kreis Schnupfende außerdem noch Alkohol, oft in nicht unerheblichen Mengen, zu sich nimmt. Sonst natürlich ist die Abwesenheit des Alkoholgeruchs bei einem Menschen, der dem unbefangenen Blick zunächst als angeheitert oder betrunken erscheinen würde, eine gewisse Wegleitung. Als positives Diagnosticum ist an erster Stelle die Veränderung des Auges im umgekehrten Sinne der Hornerschen Trias zu nennen. Während die Opiate die Pupille verengern, Alkohol sie bei chronischem Gebrauch wohl lichtstarr machen kann, aber sie nicht erweitert, teilt das Cocain seine mydriatische Wirkung mit dem verwandten Atropin, dem Scopolamin, dem Anhalonin und dem Gift des Botulismus, bei welch letzterem es aber meist zu keinem Erregungszustand kommt. Anhalonium kommt bei uns als Genußgift praktisch kaum in Frage, bei der partiellen Verwandtschaft seiner psychischen Wirkungen mit den durch Cocain bedingten würde seine optische Erregungsfähigkeit, wie sie in lebhaften

Farbenvisionen (Teppiche, Landschaften, Architekturen) und langdauernden Nachbildern zum Ausdruck kommt, einen charakteristischen Hinweis geben (Heffter). Ihr gelegentliches — von uns übrigens nie beobachtetes — Vorkommen bei Cocainisten ist jedenfalls niemals so ausgeprägt wie dort, ganz abgesehen davon, daß noch eine Reihe unterscheidender psychischer Symptome vorliegen (vgl. S. 1047 ff.). Gegenüber dem Scopolamin mit seiner relativ frühzeitig eintretenden, mit Akkommodationslähmung verbundenen maximalen Pupillenerweiterung kommt es bei Cocain lediglich bei dem schwersten Vergiftungsstadium zu so ausgeprägten Erscheinungen. Außerdem ruft Scopolamin meist Bradykardie im Gegensatz zu der Cocaintachykardie hervor sowie einen nur flüchtigen, schnell von einer Lähmung abgelösten Erregungszustand. Gegen Atropin liegt ein Unterscheidungsmerkmal in der bei ihm viel ausgesprochener eintretenden Wirkung aufs Auge (Diplopie, Mikropsie, Chromopsie). Ein weiteres, wenn auch inkonstantes Zeichen bildet das scharlachähnliche Exanthem der Atropinvergifteten im Gegensatz zu der fast immer bei Cocain vorkommenden Kombination von Schweiß und Blässe. Gemeinsam mit Atropin ist dem Cocain die austrocknende Wirkung auf Zunge und Mundschleimhäute, die zu heftigem Durst führt, wozu sich besonders beim Cocain noch eine Appetitlosigkeit, ja Anorexie gesellt, die aber auch bei anderen Toxikosen gefunden wird. Bei der akuten hämorrhagischen Encephalitis, die mit Bewußtseinstrübung, hochgradiger motorischer Unruhe, Pupillenerweiterung, Schweißausbruch und Tachykardie einhergehen kann, wird ein etwaiges Fieber nicht immer eine Entscheidung zulassen, da es einerseits auch bei schwerer Cocainvergiftung vorkommen, andererseits bei Encephalitis fehlen kann.

Von weiteren nervösen Symptomen übergehen wir die motorischen Reizerscheinungen leichteren Grades wie Tremor und Muskelzuckungen als differentialdiagnostisch nicht verwertbar. Eine größere Dignität beanspruchen die sensiblen Störungen, von welchen die inkonstante Totalanalgesie sich auch beim Cannabis- und beim Meskalinrausch, wenn auch dort nicht in so ausgesprochener Weise vorfindet. Die ebenfalls nicht regelmäßig auftretenden Cocainparästhesien kommen in sehr ähnlicher Weise beim Alkoholdelir vor, wobei übrigens Hypalgesie und Hypästhesie beobachtet wird. Zur Abgrenzung kann neben dem Fehlen besonders der Augensymptome und den später zu erörternden psychischen Verschiedenheiten die häufig vorhandene Druckempfindlichkeit der Nervenstämme dienen (Alkoholneuritis). Die auch durch Morphin bedingte Abstumpfung der Hautempfindlichkeit kann differentiell außer acht bleiben, da der Morphinnarkose ja die exzitativen Züge, besonders nach der körperlichen Seite, fast vollständig fehlen.

Zur Würdigung des psychischen Zustandes, wie ihn das euphorische Stadium des Cocainrausches darbietet, muß vor allem wieder die Alkoholeuphorie und der Alkoholrausch berücksichtigt werden. Bei der außerordentlichen Verwandtschaft dieser Zustände wird man neben anamnestischen Daten, der etwaigen Abwesenheit des Alkoholgeruches, den körperlichen Symptomen vor allem auf das weniger plumpe, hemmungslose, häufig affektierte Benehmen des Cocainisten zu achten haben. Bei ihm sind assoziative Erregbarkeit, Mißtrauen, Selbstbeobachtung, Eitelkeit ausgeprägter. Ziemlich charakteristisch ist auch sein psychomotorisches Verhalten: Such- und Ordnungstrieb, Grimassieren, Kaubewegungen und jene der Sensation aufgehobener Körperlichkeit entspringende

Tanz- und Bewegungsfreude, die sich beim Zecher derartig nur in den Anfangsstadien der Alkoholwirkung findet.

Im Höhepunkt des Rausches bietet der Cocainist das Bild eines Deliranten. Wird man ein infektiöses Delir durch das Fehlen von körperlichen Erscheinungen (Fieber, Nervenlähmungen usw.) leicht ausschließen können, so ist bei der oft schwierigen Abgrenzung gegen das Alkoholdelir der Inhalt der wahnhaften Empfindungen und Vorstellungen und der ganze Verlauf des meist stürmischer, aber schneller abklingenden Cocaindelirs zuweilen geeignet. Neben den beiden Delirien gemeinsamen Symptomen, wie Verkennung der Außenwelt, Tendenz zu halluzinatorisch bedingten Gewalttätigkeiten, Aufmerksamkeitsstörung, erhöhter Suggestibilität, zeichnet sich das Cocaindelir meist durch ein vollständig erhaltenes Persönlichkeitsbewußtsein, durch größeren Angstaffekt sowie Fehlen des eigentlichen Beschäftigungswahnes aus. Man vermißt hier die für den Alkoholiker so typische wahnhafte Reproduktion seiner Berufstätigkeit.

Zur Erwägung anderer psychotischer Zustände gibt unter Umständen das planlose Umherirren der Cocainisten Anlaß, wie es in ähnlicher Weise bei epileptischen oder psychogenen Dämmerzuständen vorkommt. Bei Cocainisten gelingt in den meisten solcher Fälle der Kontakt viel schneller und ermöglicht so die Diagnose.

Auch das depressive Stadium kann mit psychotischen Zuständen verwechselt werden. Für die Diagnose einer endogenen Depression ist der Cocainist wohl nicht gehemmt genug. Zu beachten ist, daß in diesem Stadium wie auch im deliranten durchaus ernste Suizidversuche erfolgen, deren Motivation durch die Kleinheits- und Ekelgefühle bzw. durch hochgradige Angst gegeben ist.

Wenden wir uns nun den besonderen diagnostischen Erwägungen zu, die zur Feststellung eines chronischen Cocainismus angestellt werden müssen, so ist zu unterscheiden, ob wir bei einem Patienten, von dessen Vorleben wir nichts wissen, Verdachtsmomente für Cocainmißbrauch beibringen wollen oder ob wir die aus irgendwelchen Gründen vermutete heimliche Weiterbenutzung des Giftes zu eruieren wünschen.

Zuweilen kann man bei Verschwiegenheit des Patienten aus Erzählungen der Angehörigen den Verdacht auf eine heimliche Toxicomanie schöpfen, und er muß sich aufs Cocain lenken, wenn der Bericht so charakteristisch ist wie der folgende, den uns die Frau eines Patienten gab: Ihr Mann komme meist spät in der Nacht nach Hause mit weit aufgerissenen stieren Augen, großen Pupillen, zornmütiger und reizbarer als er nach Alkohol zu sein pflege, und es sei ihr aufgefallen, daß er sich mit seiner Nase zu schaffen mache und seine Taschentücher selbst wasche.

Der erste Eindruck, den solch ein Patient bietet, wird im allgemeinen der der reizbaren Schwäche sein. Was hier aber gegen die Diagnose einer endogenen oder Erschöpfungsneurasthenie und zugunsten einer besonderen Veranlassung spricht, sind abgesehen von dem Mangel befriedigender anamnestischer Motivierungen besonders flüchtige, abklingende Halluzinationen, Angstzustände und Parästhesien. Wegen der letzteren könnte man an Ergotinvergiftung denken, doch sind sie dort häufig mit trophischen Störungen, Muskelkrämpfen und Kontraktionen vergesellschaftet, wobei übrigens das psychische Bild mehr das eines Stupors (Schlafsucht, Abstumpfung) ist. Ähnlicher schon ist das Bild der Cornutinvergiftung (Mydriasis, Speichelfluß, Tachykardie, Blutdrucksteigerung, Parästhesien). Man erinnere sich ferner bei ungeklärten

Fällen, daß Bleivergiftungen seltenerweise Delirien wie Cocain hervorrufen; die Abgrenzung kann nur auf Grund des körperlichen Befundes geschehen. Bei der cerebralen Form der chronischen Arsenintoxikation kommt es meist zu neuritischen Prozessen, besonders der unteren Extremitäten sowie zu Muskelatrophien, was zur Unterscheidung dienen kann.

Wichtige Hinweise auf einen Cocainmißbrauch können gewisse Charakterveränderungen geben, wenn sie früher nachweislich nicht bestanden haben. Diese können in einer Vernachlässigung aller Verpflichtungen, in quälenden Eifersuchtsideen, in Weitschweifigkeit und Schreibseligkeit bestehen. Hier ist daran zu denken, daß Schizophrenien sich im Anfangsstadium durch Vernachlässigungen im täglichen Handeln und Reizbarkeit bemerkbar machen können. Natürlich sind auch Kombinationen durchaus möglich.

So sahen wir in einem Sanatorium einen unter der Diagnose Cocainismus aufgenommenen Patienten, der aber nur gelegentlich Cocain genommen hatte und unter der Beobachtung anfänglich dissimulierte Halluzinationen typisch schizophrener Art hatte, später auch Wahnideen vorbrachte, wie sie bei so geringem Abusus und nach längerer sicherer Abstinenz bei Cocain nicht vorkommen. Wie schwierig die Entscheidung sein kann, ob nicht ein psychotischer Prozeß durch die akut im Vordergrund stehende Cocainintoxikation verdeckt wird, zeigt unser Fall C. H. (vgl. S. 1079). Hier kann nur der Verlauf eine Klärung der Diagnose bringen.

Auch die psychischen Formen der Epilepsie mit ihren Stimmungsschwankungen und ihrer Umständlichkeit müssen erwogen werden. Eifersuchtsideen müssen den Verdacht eines Alkoholmißbrauchs erregen. Neben der Physiognomie und etwa vorhandenen körperlichen Krankheitszeichen (Gastritis, Lebercirrhose, Nephritis) kommt auf seelischem Gebiete die für den Alkoholiker charakteristische oft läppische Rührseligkeit in Betracht. Von anderen Genußgiften ist vor allem an Morphin zu denken, dessen Abstinenzsymptome (Schweiße, Kreislaufstörungen, Kollapse, Durchfälle, Neuralgien) wichtige Hinweise geben können. Eine luetische Hirnerkrankung, vor allem die progressive Paralyse, wird man durch ihre körperlichen Anzeichen leicht ausschließen können.

Trotz Berücksichtigung all dieser seelischen Erscheinungsformen wird vielfach erst die körperliche Untersuchung die Entscheidung geben können. Zunächst bei etwa subcutaner Applikationsform die noch gereizten Einstichstellen oder ihre pigmentierten Narben, die natürlich ebensogut von Morphininjektionen stammen können; bei nasaler Aufnahme sehr häufig eine Perforation der Nasenscheidewand, die sich durch ihre Beschränkung auf den knorpeligen Teil von der luetischen unterscheidet und wegen ihrer Größe mit tuberkulösen Geschwürsbildungen oder Defekten nicht zu verwechseln ist. Größere Perforationen kommen dagegen bei Rhinitis sicca vor, ferner in Betrieben, wo mit Chromsäure oder mit Jod gearbeitet wird, schließlich auch bei Steinbruch- und Zementarbeitern. Hier gibt die Anamnese raschen Aufschluß. Im übrigen hat auch bei fehlender Perforation die Nase des Cocainisten oft ein etwas aufgeworfenes, verdicktes und gereiztes Aussehen, die Nasenlöcher sind vielfach chronisch entzündet.

Besteht Verdacht, daß ein Patient unter unserer Behandlung seinen Cocainmißbrauch weiter fortsetzt, so muß uns daran liegen, auch ohne daß es bei ihm zu sogenannten Rauschzuständen oder lebhaften Exzitationen kommt, uns hierüber Gewißheit zu verschaffen. Wenn das Cocain lediglich zur Beseitigung der erörterten geringen Abstinenzerscheinungen genommen wird, kommt es natürlich

nicht zu irgendwelchen prägnanteren Symptomen. Immerhin können sie, wenn auch in sehr abgeschwächtem Maße auftreten. Man achte auf den wechselnden Zustand der Pupillen, besonders wenn eine Mydriasis auftritt, nachdem sich der Patient kurz zuvor entfernt hatte, besonders wenn derartige Absentierungen sich unmotiviert häufig ereignen. Man wird überhaupt gerade hier dem allgemeinen Verhalten mehr diagnostische Bedeutung als bestimmten körperlichen Symptomen beilegen müssen. Wenn der vorher starke Hunger einer Appetitlosigkeit weicht, wenn der vorher schlaflose Patient freiwillig auf Schlafmittel verzichtet, so kann das allein schon Verdacht erregen. Man bedarf, um ihn zu stützen, auch durchaus keiner positiven Euphorie, schon das Verschwinden einer unlustig-querulatorischen Stimmung, schon ein einigermaßen heiterer Gleichmut kann den Rückfall verraten, mehr aber noch die charakteristischen Nachwirkungen: ein verstärktes Auftreten der alten Beschwerden, gedrücktes Wesen, eine gewisse Scheu vor dem Arzt.

Dies führt zu einigen weiteren Momenten, denen gegenüber der Beobachter sich vielleicht weniger ärztlich als sozusagen kriminalistisch zu verhalten hat. Dabei verdient vor allem die Nase Beachtung. Häufiges Herumfingern an ihr, vermehrter Gebrauch des Taschentuchs wegen plötzlich sich einstellender vermehrter Absonderung, dann aber auch weiße Krystalle, die wiederum nach einer verdächtigen Entfernung aus dem Krankensaal an der Umgebung der Nasenlöcher und an der Oberlippe bemerkt werden und sich unter Umständen mehrere Stunden an den Härchen halten, können zum unmittelbaren Beweis führen. Man kann mit den so gewonnenen Krystallen, wenn sie nicht zu klein sind, noch besser natürlich mit dem Inhalt aufgefundener Schachteln oder Fläschchen, die in einem früheren Abschnitt erwähnten Identitätsproben anstellen.

Behandlung und Verhütung des Cocainismus.

Behandlung.

Akute Vergiftung. Innerhalb jeder chronischen Cocainvergiftung kann es zu einer akuten, bedrohlichen Intoxikation kommen, und das geschieht gar nicht so selten, wenn z. B. im Rauschstadium der Cocainist versehentlich eine Überdosierung vornimmt, gegen die er ja, wie wir gesehen haben, durchaus nicht weniger empfindlich als andere ist.

Angesichts einer akuten Cocainvergiftung ist die erste Frage, ob man dem Gift den weiteren Eintritt in den Körper verwehren kann. Hat sich der Betreffende ein größeres Quantum unter die Haut gespritzt, so wird man die betreffende Extremität abschnüren, um das Gift mit möglichster Verzögerung in die allgemeine Zirkulation gelangen zu lassen. Bei oraler Zufuhr kommt sofortige Magenausspülung, am besten mit einem starken Adsorbens, wie Tierkohle, in Betracht, außerdem Trinken von Tierkohleaufschwemmung (1 Eßlöffel auf $^1/_2$ l Flüssigkeit), zweckmäßig mit 1—2 Eßlöffeln Karlsbader Salz, um das sich bildende Adsorptionsprodukt recht bald wieder aus dem Darm herauszuschaffen. Diese Maßnahmen kommen, allerdings mit noch geringerer Aussicht auf Erfolg, auch bei nasaler Applikation in Betracht, weil auch dabei immer eine gewisse Menge in den Magen hineingelangt. Bei der raschen Resorption des salzsauren Cocains wird es jedoch fast immer für alle diese Bemühungen

zu spät sein. In diesem Stadium wird es vielmehr darauf ankommen, das Auftreten der drohenden Krampf- und Lähmungszustände zu verhindern oder, wo dies schon geschehen ist, die Lebensfunktionen künstlich anzufachen und in Gang zu halten.

Der ersten Forderung scheinen alle Pharmaka zu entsprechen, die die Reizbarkeit des Nervensystems herabsetzen, z. B. das Morphium. Neuerdings wird aber vor dieser Medikation gewarnt. Es hat sich nämlich bei Tierversuchen A. Hofvendahls herausgestellt, daß Morphin, vor oder nach Cocain gegeben, dessen toxische Wirkung erheblich verstärken kann, und ganz Entsprechendes gilt von dem früher ebenfalls, besonders bei schon eingetretenem Krampfstadium empfohlenen Äther und Chloroform. Übrigens kann man dies bereits aus den bei Morphiococainisten gemachten Erfahrungen her ableiten, bei deren Mischspritzen die Vergiftungssymptome keineswegs gemildert auftraten. Auf der Anschauung, daß einer durch Cocain bewirkten Gehirnanämie durch ein vasodilatatorisches Mittel entgegenzuarbeiten sei, gründet sich die Behandlung mit Amylnitrit, die jedoch ebenfalls an Boden verliert. Man hat eine ganze Reihe von Mißerfolgen erlebt und kann diese vielleicht auch daraus verstehen, daß Amylnitrit selbst (vgl. Lewin) Erscheinungen machen kann, die ganz in der Richtung der Cocainintoxikation liegen: Hitzegefühl, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Zittern, Parästhesien, gesteigerte psychische Erregung, Heiterkeit, optische und akustische Halluzinationen.

Günstige Wirkungen werden dagegen von einigen Schlafmitteln berichtet. A. Hofvendahl (Versuche auch an Affen) konnte nämlich die Wirkung einer sicher tödlichen Cocaindosis durch Chloralhydrat, durch Scopolaminum hydrobromicum und durch Veronal aufheben, wobei sich Veronal als weit überlegen erwies. Ja, es gelang sogar, den bereits eingetretenen Cocainkrampf durch intravenöse Injektion des Veronalderivates Somnifen (0,8 g) zu paralysieren, das auch bei der akuten Intoxikation beim Menschen wirksam befunden wurde und durch eine intramuskuläre oder intravenöse Injektion einer Auflösung von 1 g Veronalnatrium in 20 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung ersetzbar ist. Daß manche Cocainisten auf Grund eigener Erfahrungen das Veronal zwecks Coupierung des Rauschstadiums anwenden, haben wir bereits erwähnt.

K. Mayer hat am Frosch eine antagonistische Chlorcalciumwirkung (welcher eine synergistische Kaliumwirkung entspricht) beobachtet. Er empfiehlt daher zur Behandlung der Cocainvergiftung beim Menschen eine langsam auszuführende intravenöse Injektion von 5—10 ccm einer 10%igen Calciumchloridlösung, was sich praktisch auch in der Tat schon bewährt hat (Fabry).

Ist bereits das Lähmungsstadium eingetreten, droht Atemstillstand, worauf prämonitorisch Cheyne-Stokesscher Atemtyp hinweisen kann, so kommt jetzt neben der Verwendung von Exzitantien alles auf ein regelrechtes Inganghalten der Atmung an.

In dem schon früher erwähnten Fall von Bohne (vgl. 1026 S.) hatte Amylnitrit nicht die geringste Wirkung. Nicht weniger als 4 Stunden hintereinander wurde mit Hilfe der Feuerwehr künstliche Atmung durchgeführt. Nachdem die spontane Respiration sich einigermaßen wiederhergestellt hatte, kam es nach weiteren 6 und nochmals nach weiteren 27 Stunden abermals zu einem Nachlassen, das wiederum mehrstündige künstliche Atmung erforderlich machte, bis endgültige Besserung eingetreten war.

Da es selbst nach der Erholung von der akuten Giftwirkung noch zu mancherlei üblen Nachwirkungen kommen kann, bedarf ein Fall von akuter

Cocainvergiftung unbedingt der Krankenhausbehandlung und dort, wegen der zuweilen eintretenden Erregungszustände, der sorgfältigsten Überwachung.

Man wird gut tun, an die Behandlung einer derartigen akuten Intoxikation, die ja oft Cocainisten betreffen wird, eine Entziehungskur unmittelbar anzuschließen.

Chronische Vergiftung. Bei der Behandlung des chronischen Cocainismus ist zunächst darauf hinzuweisen, daß sich aus dem Mangel einer Gewöhnung im Sinne einer wirklichen Umstimmung des Organismus, einer Toleranzsteigerung, nicht nur als Folgerung eine günstigere Prognose der Entwöhnung ergibt, sondern auch Ziel und Art der Behandlung eine andere sein kann als etwa beim Morphinismus. Es kommt nämlich hier noch viel mehr als dort auf eine psychische Beeinflussung an, die zeitlich nicht zu kurz bemessen sein darf und auch über die Dauer der klinischen Behandlung hinausgehen muß.

Der Cocainist wird entweder in gänzlich erschöpftem Zustand, am Ende seiner körperlichen und finanziellen Kräfte dem Krankenhaus überwiesen, oder er kommt mit dem ausgesprochenen Wunsche, sich einer Entwöhnungskur zu unterziehen. Man denke auch bei dem letzteren Umstande daran, daß er sich (sozusagen „auf alle Fälle") Cocain mitbringt und kontrolliere daraufhin seine Sachen, seine Briefe und besonders seine Besuche, denen man fürs erste am besten den Zutritt untersagt, und bewache nicht zuletzt das eigene Pflegepersonal, an das sich die Cocainisten gern um Wiederbeschaffung ihres Giftes wenden.

Die Entziehung selbst kann und soll eine brüske sein, und es ist auch sinnlos, den Patienten, wie das geschehen ist, durch andere bitter schmeckende Pulver mystifizieren zu wollen. Lediglich bei dem mit viel stürmischeren Symptomen einhergehenden Spritzcocainismus ist Erlenmeyer so verfahren, daß er bei Dosen, die 1 g überschritten, in 2 Absätzen entzog, die erste Hälfte des gewohnten Quantums sofort, die andere nach 2—3 Tagen. Bei Morphiococainisten empfiehlt er, zunächst das Cocain wegzulassen, dabei unter Umständen die Morphindosis zu steigern, dann erst die Morphinentziehung einzuleiten, und zwar vorsichtig, weil gerade Morphiococainisten leicht kollabieren sollen. Bettruhe ist für die ersten Wochen selbstverständlich. Bei innerer Unruhe kann man sich vorteilhaft über den Tag verteilter kleinerer Bromdosen bei salzarmer Diät bedienen; prolongierte warme Bäder, natürlich unter Aufsicht, werden meist als sehr wohltuend empfunden. Bei eingenommenem Kopf kann eine Kombination von Pyramidon mit Coffein vorteilhaft wirken. Zur Nacht werden zunächst noch Schlafmittel notwendig sein, als dessen wirksamstes wir außer Chloralhydrat das Luminal fanden. Morphin ist ganz auszuschließen. Aber auch bei den anderen Medikamenten verfahre man zurückhaltend und sorge für Abwechslung, da es sich ja meist um im weitesten Sinne toxikomanische Patienten handelt. (In der Tat haben wir z. B. unter unseren Patienten wiederholt gieriges Verlangen nach Veronal beobachtet.) Sorgfältige Überwachung des Patienten wegen der Möglichkeit passagerer nächtlicher Halluzinationen ist notwendig. Reichliche Nahrungszufuhr, der ja auch die meist außerordentliche Eßlust entgegenkommt, muß den Ernährungszustand rasch zu heben suchen und kann wesentlich dazu beitragen, eine gewisse genügsame Schläfrigkeit zu erzeugen.

Sehr wichtig und für den Erfolg der ganzen Kur maßgebend ist die persönliche Bemühung um den Patienten. Die ersten Tage gehen in der Regel ganz

gut vorüber, indem sie meist schlafend verbracht werden, schon weil für die durch das ungeregelte Leben der Patienten zustande gekommene akute Erschöpfung jetzt das künstliche Stimulans fehlt. Mit der beginnenden Erholung wird dann oft erst wieder das Bedürfnis nach dem gewohnten Gifte wach, ohne daß der Patient schon weit genug wäre, sich selbst, etwa durch Lektüre, auf andere Gedanken zu bringen. Es ist wichtig, ihn dann durch Unterhaltung, Brettspiel und dergleichen nach Möglichkeit abzulenken und aufzuheitern und ihn jetzt schon immer mit dem Neuaufbau seiner zukünftigen Existenz zu beschäftigen. Wie beim Alkoholismus ist auch hier die hypnotische Behandlung vorgeschlagen worden. So berichtete Neutra von guten Erfolgen bei Morphiococainisten, die schon nach wenigen Tagen ohne jedes Verlangen gewesen sein sollen. Eigene Erfahrungen fehlen uns. Die in der Diskussion nach dem Vortrage von Neutra allseitig vorgebrachten skeptischen Bemerkungen erscheinen uns jedoch sehr berechtigt. Die erwähnten Fälle sind nämlich außerhalb der Anstalt behandelt und also nicht genügend kontrolliert worden. Ob überhaupt gerade die Hypnose eine geeignete Form der natürlich reichlich auf den Kranken zu verwendenden Suggestion darstellt, möchten wir bezweifeln. Der Kranke bedarf einer starken Leitung, er soll aber möglichst nicht das Bewußtsein haben, in eine neue Abhängigkeit geraten zu sein. Alle Pläne, Entschlüsse usw. müssen von ihm selbst ausgehen und ihm vindiziert werden.

Meist wird neben dem Cocainismus und seinen unmittelbaren Folgen eine allgemeinere Behandlungsbedürftigkeit bestehen. Ist die Arbeitsfähigkeit wieder hergestellt, so ist es gut, den oft ganz unsicher gewordenen Patienten durch Zuweisung kleinerer, kontrollierbarer Beschäftigungen im Anstaltsbetrieb ein gewisses Selbstvertrauen wiederzugeben oder zu stärken. Ein Ausgang, ein Urlaub, zunächst mit Begleitung, später allein, muß in gleicher Richtung wirken. (Daß das unter Umständen ein Wagnis ist, das ja aber doch einmal unternommen werden muß, zeigt unser Fall C. H., der bei einem solchen Urlaub nach 8 Wochen guter Bewährung rückfällig wurde.) Ob man, um die Festigkeit des Patienten zu erproben, ihm einmal fingierterweise irgendein weißes Pulver anbieten läßt, kann nur von Fall zu Fall entschieden werden. Immer übrigens muß man sich hüten, den gerade hier oft betätigten Dissimulationen zum Opfer zu fallen, sich etwa eine Sicherheit und Unanfechtbarkeit vorspiegeln zu lassen, die in der Tat gar nicht besteht.

Die energischste und sorgfältigste Anstaltsbehandlung würde aber illusorisch sein, wenn es nicht gelänge, die Zukunft des Patienten zu sichern, ihm eine neue Umgebung anzuweisen, einen Posten, auf dem er sich nützlich fühlt, und ihn dort im Auge zu behalten. Eigentlich bedarf jeder dieser meist haltlosen, anlehnungsbedürftigen Kranken eines besonderen Schützers, der ihn nicht nur gesundheitlich, sondern auch wirtschaftlich und familiär zu sanieren sucht.

Die einsichtigeren Cocainisten wissen selbst, daß dies eigentlich der wichtigste, aber auch der schwierigste Punkt der ganzen Behandlung ist. Gerade wegen des „infektiösen“ Momentes der Cocainomanie muß eine dauernde Isolierung von dem alten Milieu angestrebt werden. „Solange ich von Koks nichts höre, habe ich auch kein Verlangen danach,“ äußerte einer unserer jungen Patienten, der über 8 Monate vollkommen abstinent in einer holländischen Hafenstadt gearbeitet hatte, bei seiner Rückkehr nach Berlin aber durch die Vereinigung mit seinem ehemaligen Freundeskreis auch sogleich wieder ans Cocain geriet.

Diese Leute müssen viel arbeiten und gut verdienen. Sie müssen so viel arbeiten, daß sie abends müde sind, und so viel verdienen, daß sie sich auch Vergnügungen leisten können und ihr neues Leben ihnen mehr bietet und sie fester hält als ihr früheres. Es kann gar nicht genug betont werden, daß man ihnen eine Art Ersatz bieten muß, um Erfolg zu haben. Natürlich ist auch die Schaffung einer bloßen materiellen Sicherheit an sich schon wichtig genug, da es für den Cocainisten nächst der Berührung mit seinem alten Kreis keine größere Gefahr gibt als wirtschaftliche Misere, die ihn fast mit Sicherheit dem Cocain wieder zuführen wird.

Rezidive sind, wie schon früher bemerkt, selbst bei Befolgung all dieser Maßnahmen, noch häufig genug, und dann ist der Cocainist oft nicht mehr geneigt, sich einer erneuten Kur zu unterwerfen. Zuweilen hilft es, wenn man ihm eine schlechte Prognose stellt, wenn man beispielsweise dem an Skotomen oder Amblyopie Leidenden bei Weitergebrauch des Giftes eine völlige Erblindung voraussagt, aber auch eine derartige Warnung wird oft nichts ausrichten.

Es wäre in solchen Fällen sehr wünschenswert, durch das Verfahren der Entmündigung auch das Recht zu einer Unterbringung des Cocainisten wider seinen Willen zu erhalten. Doch gibt das Bürgerliche Gesetzbuch hierzu nur in bestimmten Fällen eine Handhabe.

Nach § 6 BGB. kann entmündigt werden „1. wer infolge von Geisteskrankheit oder Geistesschwäche seine Angelegenheiten nicht zu besorgen vermag; 2. wer durch Verschwendung sich oder seine Familie der Gefahr des Notstandes aussetzt; 3. wer infolge von Trunksucht seine Angelegenheiten nicht zu besorgen vermag oder sich oder seine Familie der Gefahr des Notstandes aussetzt oder die Sicherheit anderer gefährdet“. Der von Absatz 1 und 2 geforderte Tatbestand dürfte nur in wenigen Fällen von Cocainismus als voll zutreffend anerkannt werden. Es müßte nach Cramer die Möglichkeit einer Entmündigung analog der bei Alkoholismus auch auf Morphinisten und Cocainisten ausgedehnt werden können, das um so mehr als das BGB. im § 827 neben geistigen Getränken auch „ähnliche Mittel“ anführt, die in gleicher Weise wie der Alkohol ein zentral wirkendes Gift darstellen. Es muß dies besonders bemerkt werden, weil (vgl. Cramer, l. c., S. 96) eine krankhafte Störung der Geistestätigkeit selbst in Verbindung mit Gemeingefährlichkeit noch keinen Grund zur Entmündigung bildet, solange Handlungsfähigkeit besteht. Nach österreichischem Recht kann entmündigt werden, wer wegen gewohnheitsmäßigem Mißbrauch von Alkohol oder von Nervengiften sich oder seine Familie der Gefahr des Notstandes preisgibt oder die Sicherheit anderer gefährdet. Eine Aufschiebung der Entmündigung ist möglich, wenn sich der Betreffende 6—12 Monate einer Heilbehandlung in einer Entwöhnungsanstalt unterzieht, über deren Art und Dauer gerichtlich entschieden wird. Auch nach Genfer kantonalem Gesetz, das vielleicht als Grundlage einer allgemeinen schweizerischen Gesetzgebung auf diesem Gebiete dienen wird, können Süchtige zwangsweise in eine Heilanstalt gebracht werden. De lege ferenda ist es sehr zu bedauern, daß die in dem Vorentwurf zum neuen deutschen Strafgesetzbuch geplante Bestrafung der selbstverschuldeten Trunkenheit und die Möglichkeit, den Trinker zwangsweise in Anstaltsgewahrsam zu bringen, für andere Rauschgifte nicht vorgesehen ist (vgl. hierzu E. Schultze).

Verhütung.

Noch wichtiger als alle therapeutischen Bemühungen sind — was wohl keiner Begründung bedarf — die vorbeugenden Maßregeln.

Hierzu muß man sich über die Wege klar sein, auf denen das Cocain in unberufene Hände gelangt. Wir können dabei auf die früher gemachten Auseinandersetzungen zurückgreifen und zunächst zwischen den formal legitimen und den illegitimen Wegen unterscheiden.

Zunächst sind diejenigen gefährdet, die das Cocain leicht verfügbar zur Hand haben: Ärzte, Zahnärzte, Apotheker und ihr Personal. Gerade sie stellten und stellen ein nicht geringes Kontingent der Cocainisten dar. Einen ohne weiteres wirksamen Schutz gibt es hier nicht. Man kann nur sagen, daß neben einer gewissen Vorsicht in der Berufswahl, in dem Maße, in dem das Gift geringere Anwendung findet, die Intoxikationsgefahr geringer wird, wie dies, um ein Beispiel zu nennen, etwa bei uns für Cannabis der Fall ist.

Es ist nun Sache der Ärzte, das Indikationsgebiet eines solchen Mittels nach Möglichkeit einzuschränken, und ganz allgemein kann nach den Mitteilungen großer chemischer Fabriken ein erheblicher Rückgang im Verbrauch des Cocains verzeichnet werden, was allerdings weniger auf seine Gefahren in der medizinalen Anwendung als auf seine Kostspieligkeit zurückzuführen ist. Im Dezember 1922 betrug nämlich der Preis von Cocain fast das 6000fache des Friedenspreises, während z. B. das Morphin nur um das 2000fache gestiegen war. Nach sicherer Schätzung ist der medizinische Cocainbedarf im Deutschen Reich in den letzten Jahren um wenigstens ein Viertel zurückgegangen.

Der medizinale Ersatz durch das Novocain und andere anästhesierende Medikamente, besonders in der Chirurgie, kann durch das Beispiel eines großen Berliner Krankenhauses illustriert werden. Dort wurden in den Jahren 1914 bis 1917 3060 g Cocain und 630 g Novocain verbraucht. In den folgenden vier Jahren 1918—1921 war die Cocainmenge dieselbe geblieben (3100 g). Die Novocainmenge für diesen Zeitraum betrug jedoch 1745 g, also deutlich ein relativer Rückgang des Cocains, wenn man berücksichtigt, daß die Krankenziffer innerhalb dieses Zeitraums gestiegen ist.

Trotzalledem muß bemerkt werden, daß die Indikationen zur Anwendung des Cocains noch zu weit gestellt werden. In der internen Praxis, allerdings weniger bei uns als in den anglo-amerikanischen und romanischen Ländern, wird es noch heute als Nervinum, und zwar ebensowohl als Stimulans und Tonicum wie als Sedativum empfohlen, was auch in den Pharmakopöen der betreffenden Länder zum Ausdruck kommt. Aber auch bei uns wird Cocain noch bei Magenneurosen, beim Vomitus gravidarum, beim Keuchhusten, Asthma, bei Angina pectoris, bei tabischen Krisen, beim postnarkotischen Erbrechen, bei Seekrankheit verordnet, also in Fällen, in denen es sich sehr wohl ersetzen ließe, z. B. durch Anästhesin. Wie sorglos manche Ärzte vorgehen, zeigt sich in einer neuerlichen Empfehlung, bei der Migräne der Frauen 2—3mal wöchentlich Nasenpinselungen mit Cocain-Suprarenin, zunächst ein Vierteljahr lang (!) vornehmen zu lassen. Hingewiesen sei hier auch auf den Mißbrauch mit dem Morphin-Cocainpräparat Trivalin, vor dem auch amtlich gewarnt worden ist, das ebenfalls schon in vielen Fällen unheilvolle Wirkungen hatte (F. H. Mueller). Die Gefährlichkeit liegt ja überhaupt viel mehr in der fortlaufenden Verordnung, bei welcher der Patient das Mittel in die Hand bekommt, als in der gelegentlichen, allerdings auch sehr häufig vermeidbaren Verwendung bei chirurgischen Eingriffen. Diese Verwendungsart geschieht ja meist unter Bedingungen und in Situationen, an die eine Fortsetzung zu genußsüchtigen Zwecken kaum anknüpfen wird. Jene Gelegenheiten aber, wo das Cocain zum bequemen, schnell verfügbaren Betäubungsmittel geworden ist, sind um so bedenklicher, als es sich, wie schon in den oben erwähnten Beispielen, sehr oft um Überempfindlichkeiten auf nervöser Grundlage handelt.

Ganz besonders trifft das auf die sehr verbreitete Medikation bei Heuschnupfen zu. Wir kennen mehrere Fälle, wo im Anschluß an die Verordnung von Nasensprays oder Nasenpinselungen mit ihrer meist sofort befreienden Wirkung der Cocaingebrauch auch nach der Gräserblüte weitergetrieben wurde. Gerade die Krankheitsgruppe der exsudativen Diathese, wie auch die weitere Gruppe der vegetativen Neurosen scheint besonders cocainempfindlich oder -empfänglich zu sein. Ähnlich liegen die Bedingungen bei chronischem Rachenkatarrh, bei Nasenpolypen und dergleichen. Freigiebiger dürfte man eher schon bei tuberkulösen Laryngitiden, die ja ein großes Anwendungsbereich bilden, vorgehen.

In der sonstigen laryngologischen und rhinologischen Praxis wird das Cocain im allgemeinen ungern vermißt.

Immerhin können auch hier als prophylaktisch alle jene Bestrebungen gewertet werden, die auf Grund potenzierender Wirkungen von Arzneikombinationen mit geringeren Cocainmengen in der therapeutischen Praxis auszukommen suchen. So fanden Kochmann und Zorn, daß Kombinationen von Cocain mit Kalium sulfuricum oder mit Kalium chloratum bei subcutaner Zufuhr potenzierend wirken. C. Hirsch konnte auch bei der Oberflächenanästhesie diese Kombination cocainsparend verwenden.

Im gleichen Sinne hat Zeemann hypertonische Traubenzuckerlösung zwecks Verlängerung und Verstärkung der anästhesierenden Wirkung benutzt. Über Cocainersatz durch Antipyrin- und Chininlösungen und über Beschränkung des Cocains lediglich auf die Kehlkopfanästhesie, hier jedoch unter Verwendung weniger konzentrierter Lösungen als der üblichen, hat Erler berichtet, ferner Engelhard und Ruprecht. Daß die Cocainwirkung durch Adrenalin nicht bloß im Sinne einer längeren Fixation am Applikationsort verstärkt wird, sondern auch abgesehen davon ganz unmittelbar, hat Esch nachgewiesen.

Die Chirurgie, die Ophthalmologie und Zahnheilkunde haben sich von Cocain immer unabhängiger gemacht, so daß hervorragende Fachleute es auf diesen Gebieten überhaupt nicht mehr anwenden. Wenn auch hier eine noch weitergehende Einschränkung anzustreben ist, so geschieht das weniger wegen der unmittelbaren Gefahr, dem Cocainismus neue Anhänger zu werben, als vielmehr aus allgemeinen, noch später zu erörternden Gründen. Darin sind jedenfalls alle Disziplinen, auch die Rhino- und Laryngologen einig, daß eine Notwendigkeit, das Cocain aus der Hand zu geben, es dem Patienten zur Verfügung zu stellen, überhaupt nicht besteht.

So hob noch neuerdings in der Diskussion zu dem Bericht von E. Joël in der Berliner Medizinischen Gesellschaft v. Eicken ausdrücklich hervor, daß man, wo es sich um Anästhesierung größerer Schleimhautflächen handelt, wie bei der Tracheobronchoskopie, auch bei besonderer Reflexerregbarkeit durch vorherige Brom-, Morphium- oder Scopolamingaben mit 1—2 dünnen Wattepinseln von etwa 5—10%iger Cocainlösung auskommen könne. Versprayung halte er in jedem Falle für völlig überflüssig. Bei Heuschnupfen könne man Ätzungen mit Trichloressigsäure versuchen, irgendein Anlaß, den Patienten Cocain ad usum zu verschreiben, bestehe nicht, es müsse vollkommen für das Behandlungszimmer des Arztes reserviert bleiben. Bei der gleichen Gelegenheit betonte auch Meissner vom augenärztlichen Standpunkt aus, daß Cocain unter den häuslichen Medikamenten nicht enthalten sein dürfe.

Bis vor einiger Zeit war es noch möglich, daß das Cocainrezept, soweit es äußerlichen Gebrauch des Mittels vorsah, die Formel „ad libitum repetetur" trug, was ja für besonders disponierte und widerstandlose Patienten geradezu eine Anregung zu fortgesetzter Beschaffung enthielt. Es sind uns Fälle bekannt geworden, in welchen Ärzte ein aus Cocain und Borsäure bestehendes Schnupfpulver in dieser Weise verordnet haben und dann den zum Cocainisten gewordenen Patienten, der ja dann ihrer nicht mehr bedurfte, ganz aus den Augen

verloren. Seit dem Herbst 1922 ist die wiederholte Abgabe von Cocainzubereitungen, in welchen es in mehr als 0,03 g vorkommt, für sämtliche Länder des Deutschen Reiches verboten.

Daß noch heute zuweilen Cocain zur Bekämpfung des Morphinismus gegeben wird, wodurch fast mit experimenteller Sicherheit Cocainisten erzeugt werden, beweisen mehrere unserer Fälle.

Handelt es sich bisher immer um die allzu liberale oder geradezu fahrlässige Verschreibung von Cocain für Personen, die noch nicht Cocainisten sind, so kommt es gar nicht selten vor, daß Cocainisten sich mit dem Bekenntnis ihrer Leidenschaft zwecks Erlangung eines Rezeptes an Ärzte wenden, welche, in der irrigen Besorgnis, es möchte bei seiner Versagung zu schweren Abstinenzerscheinungen kommen, es ihnen ohne weiteres ausstellen. Daß es auch vereinzelte heruntergekommene Ärzte gibt, die gegen Entgelt Rezepte für Cocainisten ausschreiben und erneuern, sei hier ebenfalls erwähnt.

Sind solche Cocainisten einmal im Besitz einer derartigen Verschreibung, so ziehen sie mit ihr bisweilen von Apotheke zu Apotheke, ja sie reisen tatsächlich mit ihr herum, und hiermit kommen wir nun zu einem Verschulden der betreffenden Apotheker, denn Cocain gehört ja zu jenen Mitteln, die nur auf jedesmal erneute ärztliche Anweisung zum inneren Gebrauch verabfolgt werden dürfen.

Hier mag es sich jedoch noch um bloße Fahrlässigkeit handeln. Ebenso auch in jenen, jetzt sehr häufigen Fällen, in denen der Cocainist oder sein Händler, die Unterschrift eines Arztes fälschend oder meist fingierend, die Substanz „ad usum proprium“ oder „ad manus medici“ aufschreibt und in welchen es der Apotheker unterläßt, dem ihm bekannten Namen oder der ihm unbekannten Handschrift genauer nachzuforschen. Hiergegen tritt das Rezept, das die Verschreibung für einen Patienten fingiert, ganz zurück, da ja dabei die übliche Form die einer Zubereitung darstellt. Ob bei derartigen Verabfolgungen wirklich immer bona fides vorliegt, ist schwer zu entscheiden. Jedenfalls gibt es genug Apotheker, die sich unter solchen, immerhin verdächtigen Umständen mit dem Arzt in Verbindung zu setzen suchen, zumindest nach seiner Adresse fragen (in Italien ist Angabe der ärztlichen Wohnung obligatorisch) und dadurch den Rezeptfälschern ihr Handwerk erschweren. Man sollte erwägen, ob dieser Gebrauch nicht irgendeine gesetzliche Form finden könnte. Da Cocain in Substanz eigentlich ausschließlich für das ärztliche Behandlungszimmer in Betracht kommt, sollte man noch einen Schritt weitergehen und eine Verabfolgung nur an die in dem bestimmten Stadtdistrikte wohnhaften Ärzte zulassen. Auf diese Weise würde die Verordnung eines dem Apotheker unbekannten Arztes überhaupt nicht zur Ausführung kommen und es wären für die Großstadt die natürlich gegebenen Verhältnisse des kleinen Ortes geschaffen, in welchem ohne Böswilligkeit des Apothekers ja ebenfalls durch gefälschte Rezepte kaum Cocain erhältlich ist[1]).

[1]) Im Anschluß an den erwähnten Vortrag von Joël in der Berl. Med. Gesellschaft (Februar 1923) hat der Hauptverband deutscher Ortskrankenkassen die hier vorgeschlagenen Verhütungsregeln sich zu eigen gemacht und ist mit einer entsprechenden Eingabe an den Reichsminister des Innern herangetreten (Pharmazeut. Zeit. 1923, 501). — Auch die von amtlicher Stelle empfohlenen numerierten Rezeptformulare auf besonders gefärbtem Papier dürften eine zweckmäßige Verhütungsmaßregel darstellen.

Durch die empfehlenswerte Maßnahme der Rezeptaufbewahrung seitens der Apotheker als jederzeit nachzuweisende Belege für die Verwendung der ihnen durch die Opiumstelle zugewiesenen Quantitäten würde jedenfalls diese Art des Betruges nicht gefaßt werden, da er sich eben der Rezeptform bedient. Wohl aber könnte hierdurch der rezeptlosen Abgabe von Cocain, wie sie ganz zweifellos von einer gar nicht geringen Anzahl von Apothekern oder Apothekenangestellten geübt wird, entgegengetreten werden, natürlich auch nur unter der Voraussetzung, daß dieses Cocain durch Vermittlung der gesetzlichen Zentrale und Kontrollstelle für die gesamte Einfuhr, Herstellung und Verbrauch des Cocains, also der Opiumstelle und nicht auf Schleichwegen bezogen worden ist. (Die Opiumstelle, die den Verkehr mit Opium, den Opiumalkaloiden und Cocain regelt, mit dem Sitz in Berlin ist dem Reichsgesundheitsamt unterstellt.) Selbstverständlich kann auch dann noch durch fälschliches Abwägen, Zubereitung weniger konzentrierter Lösungen von dem legal bezogenen Cocain genug für mißbräuchliche Zwecke abgespart werden. Notwendig wäre bei einer etwaigen Anordnung zur Aufbewahrung der Rezepte natürlich die Kopierpflicht für die heute die Mehrzahl bildenden Kassenrezepte, welche ja an die Krankenkassen weitergegeben werden. Dentaldepots, die Lieferungsanstalten für die Zahnärzte, dürfen Cocain weder erwerben, noch veräußern. In den immer seltener werdenden Fällen, in welchen Zahnärzte ohne Cocain nicht auszukommen glauben, können sie dies ebensowohl von Apotheken beziehen. Zu erwägen wäre ferner die Einführung besonderer amtlich ausgegebener Rezeptformulare mit Durchschlagblättern zur Ablieferung an die Überwachungsbehörde für Narkotica, was sich in Nordamerika (Harrison law) bewährt haben soll. Daß von Tierärzten für ihre Zwecke ausgestellte Rezepte beliebig oft wiederholt werden dürfen, müßte verboten werden, nachdem sich herausgestellt hat, daß die Fälscher jetzt gerne tierarzneiliche Rezepte nachahmen.

Von einer derartigen Regelung wären allerdings auch nur Cocainisten bzw. deren Händler betroffen, die sich der Apotheken betrügerisch bedienen. Vielfach sind aber die Apotheken an dem Cocainhandel in jeder Form völlig unbeteiligt. Die Herkunft dieses Cocains ist schwer zu ermitteln. Aus verschiedenen Gerichtsverhandlungen weiß man, daß es sich um Veruntreuungen seitens der Angestellten großer Fabriken und um Diebstähle Fremder handelt. Die Bekämpfung all dieser, oft außerordentlich raffiniert angelegten Vergehen ist schwierig; für ihre Besprechung ist, da es sich dabei um allgemein kriminalistische Maßnahmen handelt, hier kein besonderer Anlaß. Zuweilen werden von den „Großhändlern" Auslandskäufe fingiert, um auf diese Weise größere Mengen zur Verfügung zu haben, die teils über die Grenzen geschmuggelt, teils aber im Inland abgesetzt werden (vgl. hierzu Rehwald). Ein wirksamer, von manchen Firmen in allen verdächtigen Fällen geübter Schutz besteht darin, dem Käufer den Nachweis einer amtlichen Einfuhrerlaubnis seines Landes aufzugeben.

Wenden wir uns nun der Bekämpfung des Kleinhandels zu, gleichgültig, ob er seine Ware auf diesem oder jenem Wege bezogen hat, so möchten wir zunächst glauben, daß die durch das Opiumgesetz vorgesehene Strafe für den illegalen Cocainverkauf eine angemessene ist und daß hier — wie überall im Schleichhandel — Strafverschärfungen in der Regel Erhöhungen der Risiko-

prämien zur Folge haben, die die Verbraucher schließlich auch bezahlen werden, kurzum daß der abschreckende Faktor einer schweren Strafbemessung nur gering zu veranschlagen ist. Das Hauptgewicht im Kampf gegen den Cocainmißbrauch muß immer auf der Erschwerung der Cocainbeschaffung liegen. Immerhin dürfte es sich bei der Gemeingefährlichkeit des Cocainhandels, der ja nicht nur ein bereits vorhandenes Bedürfnis zu befriedigen, sondern zur Sicherung immer weiterer Absatzgebiete neue Bedürfnisse zu wecken trachtet, empfehlen, in Wiederholungsfällen empfindlichere Strafen zu verhängen. Es kann überhaupt nicht genug darauf hingewiesen werden, daß die Händler von ihrem gewinnbringenden Gewerbe nicht leicht lassen werden. Zur Prognostik des ganzen Cocainabusus ist es wichtig, sich vorzustellen, daß eine gewisse Anzahl von Leuten — in diesem Sinne — vom Cocain leben. Daß auch das Angebot des Giftes bereits strafwürdig ist, zumal der gerichtliche Nachweis eines Angebotes viel leichter zu erbringen ist als der eines tatsächlichen Verkaufes, erscheint uns durchaus gerechtfertigt, ebenso wie auch die Bestrafung des unerlaubten Besitzes von Cocain, womit auch der üblichen Ausrede, es geschenkt bekommen zu haben, begegnet wird. Durchaus wünschenswert finden wir erhöhte Strafen für Apotheker, die Cocain rezeptfrei abgeben sowie für Ärzte, die es aus gewinnsüchtigen Gründen verschreiben. Auch möchten wir uns für verschärfte Strafen bei Verkauf an Minderjährige (vgl. Italien, Canada) aussprechen, und zwar nicht nur für Freiheitsstrafen, sondern auch für hohe Geldbußen. Im Kanton Genf sind für Wiederholungsvergehen doppelt hohe Strafen, für Ärzte, Apotheker von vornherein dieses Strafmaß vorgesehen. Die Frage, ob Suspendierung von ihrer Tätigkeit, Schließung von Apotheken, wie es z. B. ein inzwischen Gesetz gewordener Entwurf der italienischen Regierung vorsieht, die Betroffenen nicht geradezu auf den Weg des Schleichhändlertums führt und ob nicht deshalb lieber eine verschärfte Aufsicht statt Schließung des Betriebes eintreten sollte, möchten wir hier nur berührt haben. Wichtig erscheint uns auf alle Fälle, durch Bekanntgabe der betreffenden Fälle in geeigneter Form eine eindrucksvolle Abschreckungspolitik zu treiben. Schließlich ist die Aufhebung von Cocainlokalen, wenn wiederholte vorherige Verwarnung ergebnislos verlief, angezeigt, besonders aber ist die Konzessionserteilung für solche Lokale in allen zweifelhaften Fällen mit größter Zurückhaltung zu handhaben.

Dahingegen möchten wir von einer zuweilen geforderten Aufklärungspropaganda z. B. in den Tageszeitungen und im Film entschieden abraten. Ganz abgesehen davon, daß sich die Presse, sobald sie sich dieser Dinge bemächtigt, in der Regel sie sachlich falsch berichtet und feuilletonistisch ausarbeitet, würde selbst bei einer angemessenen Darstellungsweise, bei einer großen Anzahl jugendlicher Psychopathen eher die Neugierde und das Sensationsbedürfnis geweckt werden. Man muß sich darüber klar sein, daß gerade die Vorhersage krankmachender Giftwirkungen auf viele dekadente Personen einen verlockenden Reiz hat. Dagegen erscheint eine bessere Aufklärung der Ärzteschaft sehr erwünscht. Es gehört übrigens auch zu den vorsorgenden Aufgaben des Staates, worauf besonders Hahn hinweist, eine vernünftige Genußmittelpolitik zu treiben, in dem Sinne, daß harmlose Genußmittel billiger erhältlich sind als die gefährlichen.

Es wäre hier noch der Vorschlag zu erwähnen, den Cocainlösungen zur Verhütung von Verwechslungen eine blaue Farbe zu geben (analog der roten

Farbe der Sublimatpastillen). Die gleichzeitig gehegte Erwartung, den Cocainisten durch diese Färbung ihren Genuß zu verleiden, indem sie sich durch blau gefärbte Nasenlöcher und Schnupftücher jedermann erkenntlich machen, dürfte irrig sein, indem erstens die Substanz sich nur sehr schwach färben läßt, infolgedessen auch die Sekrete der Nase sich wenig tingieren, vor allem aber der Cocainist diesen Umstand mehr von der komischen Seite aufzunehmen geneigt wäre und sich jedenfalls so leicht nicht von seinem Gift abbringen ließe.

Wenn wir uns vorhin fragten, wie die ärztliche Verwendung des Cocains eingeschränkt werden kann, um ganz generell die Berührungsmöglichkeiten mit diesem Gift auf ein Minimum zu reduzieren, so möchten wir schließlich nochmals von einer anderen Seite an die gleiche Frage herantreten. Es zeigte sich bereits im Verlauf unserer Ausführungen ein ganz grundlegender und folgenreicher Unterschied zum Morphin. Kraepelins bekanntes Wort „ohne Ärzte kein Morphinismus" trifft für den modernen Cocainismus nur in sehr geringem Umfang zu. Die Verbindungen zwischen medizinischer Praxis und Cocainismus sind heute viel lockerer als früher. Einen Morphinismus wird es geben, weil und solange sich die Therapie der Opiate bedienen muß. Für den Cocainismus fehlt eine entsprechende Begründung, ja der medizinische Konsum des Cocains geht dauernd zurück, während der außermedizinische zweifellos gestiegen ist.

Ebenso wie jede Nachfrage durch ein Angebot befriedigt zu werden pflegt, ebenso ist für unseren Gegenstand in Betracht zu ziehen, daß auch ein Angebot sich seine Nachfrage selber schafft, auch wenn dieses Angebot nicht so öffentlich zutage liegt wie auf anderen Gebieten. Unsere großen chemischen Werke spielen völlig unverschuldet die eigentümliche Rolle, einen Teil ihrer Ware für die Cocainisten nicht nur des Inlandes, sondern auch des Auslandes herzustellen, denn es gehen ständig große Posten des Alkaloids über die Grenzen, die dort zu unlauteren Zwecken Verwendung finden. Diesen Zuständen ein Ende zu machen, wäre es die dringendste Aufgabe, auf internationaler Grundlage eine Kontingentierung in der Einführung der Cocablätter und des Rohcocains vorzubereiten und hierzu zunächst einmal möglichst genaue Bedarfsziffern festzustellen. Als Grundlagen zu derartigen Erhebungen könnte gelten, daß die Summe der durch Import und Produktion vorhandenen Cocainmenge, vermindert um das exportierte Cocain, den Verbrauch darstellt, und zwar den legalen wie den illegalen. Die Differenz zwischen den Mengen des Totalverbrauchs und des medizinischen Verbrauchs würde die zu mißbräuchlichen Zwecken verwendete Cocainmenge ergeben, wobei unter Mißbrauch eben jeder nicht medizinische Gebrauch verstanden ist (Anselmino). Die Vorarbeiten zu solchen Feststellungen hat eine besondere Kommission des Völkerbundes (laut Artikel 23 des Völkerbundsvertrages) eingeleitet (Januar 1923). Es dürfen jedoch auch die Schwierigkeiten, die derartigen Maßnahmen entgegenstehen, nicht übersehen werden, Schwierigkeiten, die z. B. darin bestehen, daß eine Reihe von Ländern, welche sich der Cocainproduktion besonders widmen, noch nicht Mitglieder des Opiumabkommens geworden sind. Hier kann aber nur auf Grund allseitiger Übereinstimmung Wirksames geleistet werden. Ein Land ohne genaue und scharfe Aufsichtsführung über die Genußgifte wird automatisch zur Zentrale des Schleichhandels. Gelingt es, die sozialhygienischen Interessen mit den oft ihnen entgegenstrebenden handelspolitischen auszu-

gleichen, dann allerdings könnte in Verbindung mit den vorhin erwähnten Maßnahmen einer noch schärferen Kontrolle über den Verbleib des Cocains im Kleinhandel die Einschränkung der Produktion sehr wirksam sein. Es wäre wünschenswert, daß dabei die Behörden mit den ärztlichen Praktikern und den Apothekern aufs engste zusammenarbeiten. Gerade weil der Cocainismus bei uns in Deutschland noch keine so starke zahlenmäßige Verbreitung hat, ist es zeitgemäß und aussichtsreich, ihn jetzt energisch zu unterdrücken.

Es wird zuweilen der Einwand erhoben, daß, da sich die Cocainisten fast durchweg aus Psychopathen rekrutieren, der Aufwand, den die Bekämpfung und die Verhütung des Cocainmißbrauchs erfordere, unverhältnismäßig groß sei. Es lohne sich nicht, um dieser auf alle Fälle Verlorenen willen so weitgehende Maßnahmen zu treffen. Demgegenüber möchten wir aber darauf hinweisen, daß, so unbestreitbar auch die psychopathische Veranlagung fast aller Cocainisten ist, der therapeutische Nihilismus, der sich zuweilen aus einer konsequenten konstitutions-pathologischen Betrachtungsweise ergibt, ganz besonders hier der Berechtigung entbehrt. Die Persönlichkeiten, mit denen wir es beim Cocainismus zu tun haben, sind haltlose, aber eben deshalb meist außerordentlich lenkbare Charaktere. Es ist gar nicht so selten, daß sie erbittert fragen, warum der Staat, warum die Ärzte so wenig gegen den Cocainmißbrauch unternehmen, da sie ja selbst nicht die Kraft haben, ihn freiwillig anfzugeben. Diese Menschen können zur nützlichen Betätigung ebensowohl wie zur schädlichen gelenkt werden, und es gehört zum Aufgabenkreis eines geordneten Staatswesens, jede Gelegenheit zur letzteren nach Möglichkeit zu erschweren.

Anhang.

Krankengeschichten[1]).

1. C. H., 24 Jahre alt, früher Student, zuletzt Kohlenträger, wurde im Februar 1922 von Passanten eingewiesen, die ihn in den Anlagen mit blutigem Ausfluß aus Mund und Nase aufgefunden hatten. Kräftig gebauter Mann mit infantilen Gesichtszügen und etwas knabenhafter, schwerfälliger Sprache; ungelenkes Wesen, Verlegenheitsbewegungen, meist Berührungen der geröteten, etwas aufgeworfenen Nase, Facialis-Tic geringen Grades (schon seit Jahren). Aus der Vorgeschichte: Beamtensohn, gymnasiale Schulbildung, unfreundliches Familienleben, Einspänner, Interesse für Naturwissenschaft und Technik. Als Student der Philologie lernte er Ende 1919 einen Apotheker kennen, der Cocainist war und ihm zur Befriedigung seiner Neugierde eine Cocainlösung zur Injektion herstellte. Nach 10—12 völlig wirkungslosen Versuchen ging er zum Schnupfen über. Als er auch hierin nach 3 bis 4 Tagen keine Befriedigung fand, wollte er endgültig aufhören. Dies aber gelang ihm nicht; „es fehlte mir etwas". Und bei erneutem Schnupfen (Tagesration 0,5 g bis 1,0 g), trat jetzt deutlich ein zunächst 2—3 Stunden, später höchstens eine Stunde währender Effekt ein: ohne eigentlichen Kulminationspunkt ein schwer beschreibbares gesteigertes Wohlbefinden, geistige Regsamkeit, redseligste Fröhlichkeit und ein beglückendes Gefühl aufgehobener Körperlichkeit. Bei gleichzeitiger Schärfung der sinnlichen Wahrnehmungsfähigkeit Interesse für die banalsten Kleinigkeiten. Die Zeichnung einer Tapete, die Musterung eines Fußbodens, alles Miniaturenhafte, vorher nicht Bemerkte wurde auffällig. Gehobenes Selbstbewußtsein, das in besonderem Kontrast zu dem ihm sonst eigenen Inferioritätsgefühl stand („wenn ich nicht dabei bin, geht alles schief"), sicher und schlagfertig mit der Empfindung: „das ist nicht ganz echt, das kommt nicht von innen heraus"; Bonmots, an die er sich später

[1]) Die Krankenbeobachtungen erstrecken sich auf einen Zeitraum von 2 Jahren. Aus etwa 50 Beobachtungen entnehmen wir hier einige besonders typische Fälle.

wortgetreu als an vollkommene Trivialitäten erinnert. Gegen seine Gewohnheit achtete er jetzt auf guten Sitz seines Anzuges, seiner Haare, probierte vorm Spiegel das vorteilhafteste Lächeln und liebte es, trotz seiner sonstigen Scheu ohne besondere Veranlassung posenhaft quer durchs Lokal zu schreiten. War er allein, so „döste“ er in flüchtig vergehenden Stunden vor sich hin, träumte sich reich, verschenkte Autos und Flugzeuge an seine Freunde. Dieser Zustand konnte — fast ohne Schlaf und Speise — bei schließlich immer größeren Dosen und kleineren Intervallen 2—3 Tage unterhalten werden. Dann aber — meist aber schon nach kürzerer Zeit — kündigte sich eine gewisse innere Unruhe an, die bald in das Gefühl völliger Unterlegenheit, Unsicherheit, Angst umschlug, woran sich oft genug Wahnvorstellungen anschlossen. „Ich sagte mir selbst: alles ist Einbildung, trotz alledem hörte ich immer wieder Stimmen und sah Erscheinungen oft am hellichten Tage. Begab ich mich zur Ruhe, untersuchte ich mein Zimmer gründlich, denn das Gefühl, ich sei nicht allein, verließ mich nie. Lag ich im Bett, hörte ich mich rufen und Bekannte sich über mich unterhalten. Sah ich den Kleiderständer längere Zeit an (vorher ebenfalls untersucht), nahm er menschliche Formen an. Die Gestalten wurden ungeheuer groß, und dachte ich immer, sie kämen auf mich zu. Ich wußte doch ganz genau, das Zimmer war abgeschlossen, und doch bekam ich Angst.“ Halluzinationen von ebenfalls im Näherkommen wachsenden Wanzen und Läusen; Träume, in denen er auf klobige Gestalten schoß, die zwar durchlöchert wurden, aber ins Riesenhafte sich steigernd auf ihn eindrangen; Einbrecherfurcht. Auf menschenleeren Straßen Verfolgungsgefühl, bei lebhaftem Verkehr Beziehungsideen, hörte sich verspottet und verlacht. Am nächsten Morgen während der „Reaktion“: Gedächtsnisverlust für Namen und Adressen, erschwerte Wortfindung, „Verschiebung“ der Gedanken. Eigentümliche Sensationen im Gesicht, die ihn immer wieder bestürzt zum Spiegel greifen ließen, um zu sehen, ob das Kinn wirklich monströs vorspränge, die Nase sich wulste, die Augenbrauen sich buckeln. Auch Träume von abgeschraubten und verwechselten Armen, Beinen und Kinnen. Keine Parästhesieen. Nach etwa 5 monatigem Cocainschnupfen Nasenbluten und heftige lokale Reizerscheinungen. Der Versuch auch nur eintägiger Abstinenz mißlang: Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Streitsucht, unablässige Beschäftigung mit Cocain. Tags darauf orale Zufuhr (0,75 g), Gefühl von Abstumpfung und Anschwellung des Schlundes, dabei geringerer Genuß, zunehmende Appetitlosigkeit, Unterernährung. Der Effekt der allmählich auf 1—2 g täglich gestiegenen, durch ein Papierröhrchen möglichst bis in den Schlund applizierten Dosis wird durch reichlichen Zigaretten- oder Kaffeekonsum zu steigern gesucht. Zunehmende Unsicherheit bei der inzwischen mit den Vorlesungen vertauschten Büroarbeit und auf der Straße, auf der er zu verunglücken befürchtet. Nach erneuter 8tägiger Abstinenz mit Sinnestäuschungen, Gedächtnisschwäche, Hemmungen verschiedenster Art und planlosem Umherirren brach er auf der Straße zusammen.

Auch bei uns hatte er noch einmal nachts eine flüchtige Halluzination, blieb während seines ganzen Aufenthaltes leicht zu Tränen reizbar, war zuweilen deprimiert, immer etwas zerstreut. Im übrigen war er von geringer Intelligenz, wie auch seine Aufzeichnungen flach monistischen Inhalts zeigen, gutwillig und dankbar. Seine Libido schien sich in letzter Zeit nach etwa halbjähriger Pause wieder zu regen; er bezeichnete sich als heterosexuell, gab aber ohne weiteres ein gewisses Interesse und Verständnis auch für inverse Betätigung zu. In einer anderen Anstalt, in der er einige Monate zuvor für etwa 10 Wochen unter sehr ähnlichen Begleitumständen eingeliefert worden war, ohne dort etwas von Cocain, das er heimlich weiternahm, mitzuteilen, wurde er ebenfalls als gutmütig, anlehnungsbedürftig, willig, aber flüchtig befunden. Ob er auch bei uns sein Gift weiter genossen hat, ist aus mehreren Gründen unwahrscheinlich. Er selbst hielt sich für geheilt. Kurz vor seiner Entlassung ist er von einem Urlaub unter Mitnahme einer größeren Geldsumme, die er einem Mitpatienten wechseln sollte, nicht mehr zurückgekehrt.

Nachforschungen ergaben, daß er wegen Cocainsucht nach einiger Zeit in die Irrenanstalt Herzberge aufgenommen war. Auch dort entfloh er nach kurzer Zeit, doch kam er nach wenigen Tagen in die Irrenanstalt Buch. Er zeigte dort trotz monatelanger Abstinenz so erhebliche Symptome von Manieriertheit und Spaltung, halluzinierte und äußerte Beziehungsideen, daß der Verdacht einer endogenen Psychose entstehen muß, da sein Cocainmißbrauch sicher nicht stark genug war, um so lange persistierende psychotische Erscheinungen zu provozieren. (S. F. Fränkel l. c.)

Auch aus Buch ist er bei der ersten Gelegenheit entwichen, wieder mit Geldern, die er Mitpatienten unterschlagen hatte.

2. K. E., 24 Jahre. Unter unerquicklichen Familienverhältnissen aufgewachsen. Guter Schüler. Wenig kameradschaftlicher Verkehr. Wurde Kaufmann. Früher viel Tabak- und Alkoholgenuß. 1919 erhielt er beim Militär von einem Arzt einer Grenzschutzformation wegen heftiger Magenschmerzen (Magengeschwür, das später operiert wurde) Cocain, an das er sich bald gewöhnt hatte.

In der ersten Zeit des Cocainmißbrauchs Verfolgungshalluzinationen, Vision der Eltern, die ihn vorwurfsvoll ansahen. Häufig Suchdelir, das er glaubt „eingeführt" zu haben. Stundenlanges Umherirren. Totalanalgesie. Libido vor der Cocainzeit ausgesprochen heterosexuell, seit etwa zwei Jahren auch inverse Betätigung. In der ersten Zeit fast völlig impotent, in letzter Zeit im Gegenteil durch Cocain stärker erregt. Geruchs- und Geschmacksvermögen angeblich unbeeinträchtigt. Keine Parästhesieen. Erinnerung an den Rausch stets scharf. Depressionsstadium stark ausgeprägt. Antagonismus von Cocain und Alkohol wird erwähnt. Abstinenz von 5 Monaten Dauer wurde gut vertragen, jedoch sofort nach Berührung mit seinen alten Bekannten Rückfall. Nach abermaligem Aussetzen kam es durch ungünstige häusliche Verhältnisse zu erneutem Cocainmißbrauch. „Ich fand Vergessen und ward wieder zufrieden. Ja, ich möchte beinahe sagen, ich bin durch den Genuß von einer Schwermut geheilt, die mich seinerzeit befiel, und woraufhin ich nach Herzberge eingeliefert werden sollte." Die Euphorie schildert er als ein „überirdisches Gefühl", er fühle sich seinen Kameraden überlegen, sei auf seine Leistungen eitel. Zur Wirkung genügte stets die gleiche Dosis. Fast regelmäßig bei der ersten Prise des Abends Stuhldrang.

August 1922 eines Abends in einem Cocainlokal in schwerem Rauschzustand von uns aufgegriffen und ins Krankenhaus gebracht. Er hatte etwa sechs Tage und Nächte hintereinander Cocain genommen, war planlos umhergeirrt und schließlich zusammengebrochen. Ins Bett verbracht, schläft er nach Chloralhydrat bald ein, sodann auch noch fast den ganzen nächsten Tag. Muß zu den Mahlzeiten, die er mit gutem Appetit verzehrt, geweckt werden. Mäßiger Ernährungszustand, Impetigo contagiosa mit starken Kratzeffekten, Ekzem an Beinen und Füßen. Nasenschleimhaut entzündlich gerötet, große Perforation der Nasenscheidewand, Nasenrücken eingesunken. Die Entstehung der Septumperforation habe im Januar 1920 unter Gebrauch von „reiner Ware" begonnen; er habe sich im Laufe von einigen Wochen selbst die Knorpelsequester schmerzlos entfernt. Am Nervensystem außer gesteigerten Reflexen nichts Besonderes. Äußert wenig Verlangen nach Cocain, niemals Mydriasis, guter Appetit, Gewichtszunahme von 7 Pfund, Abheilung der Ekzeme. Etwas reumütig-gedrückte Stimmung.

Nachdem der Patient seine im Besitz der Polizei befindlichen Papiere sich zurückverschafft und wieder Beziehungen zu seiner Familie angebahnt hatte, wurde er nach einem Probeurlaub nach Hause entlassen. Er hat sich uns seitdem (10 Monate) öfter vorgestellt. Er hat eine gute kaufmännische Stellung, ist körperlich und psychisch in ausgezeichnetem Zustand und gedenkt demnächst zu heiraten.

3. E. L., 21 Jahre, arbeitslos. Besuchte Gymnasium bis Untersekunda, dann landwirtschaftliche Schule; Kriegsfreiwilliger. Seit der im Feldzuge erlittenen Verletzung „nervenkrank". Stark getrunken und sehr flott gelebt. Mit den Eltern entzweit. 1919 in einem Kaffee von Kameraden zum Cocaingenuß verführt, nach der 3. oder 4. Prise Wirkung, die seitdem typisch unter der gleichen Dosis immer wieder eintrat: trübe Gedanken vergehen, äußerste Anregung, wort- und witzreich. Körperlich nach der ersten Prise auch heute noch Stuhldrang, häufig Diarrhöe. Nach weiteren: zwangsmäßige Kaubewegungen. Vielfach nach Cocaingenuß Hautjucken. Der frohen Stimmung folgt meist ein sehr aufregendes Stadium der Giftwirkung mit Halluzinationen, so z. B. daß die Zimmerdecke einstürzt, ein Koffer sich heruntersenkt, dem seine Eltern entsteigen, die ihn vorwurfsvoll anreden. Sieht Risse in den Wänden, durch die man ihn ausspionieren will. Peinigende Angst, in welcher er vor den Schutzleuten flieht und sogar kürzlich vor einem vom Winde die Straße heruntergetriebenen Stück Papier ausriß. Hört seinen Namen rufen, man spricht Schlechtes von ihm, so z. B.: „Nehmt euch in acht! Der klaut!" In geselligem Kreis seiner Bekannten wird er ruhiger, während es in dieser Situation in fremder Umgebung öfters zu Gewalttaten kam, wobei er Türen und Fensterscheiben einschlug. Während des Cocainrausches unsicher, besonders beim Treppensteigen. Außerordentlicher Bewegungsdrang; verläßt z. B. die elektrische Bahn, die ihm zu langsam fährt und läuft lieber mehrere Stunden lang. Erfahre angeblich durch Cocain eine

unmittelbare sexuelle Steigerung, der bald aber eine Impotenz folge. Neige seit der Cocainzeit im Gegensatz zu früher mehr zu inverser Betätigung. Körperlich: blasser, schmächtiger Mensch von äußerst zappligem Wesen, schwer zu fixieren. Er hat, seit wir ihn kennen, (9 Monate) fast unterbrechungslos geschnupft.

4. S. R., 24 Jahre. Student. Aus nervös belasteter Familie stammend. Selbst seit Kindheit reizbar: sensitiver Habitus. Lebhafte Intelligenz. Von jeher Interesse für Rauschgifte. Bekam wegen Heufiebers Cocainpinselungen, die ihm einen derartigen euphorischen Gewinn brachten, daß er später das Schnupfen, wenn auch nicht täglich, auch nach der Heuzeit beibehielt. Die Wirkung des Cocains vergleicht er mit den besten Stunden spontaner innerer Gehobenheit. Er wird kühner; vorher unbetretbare Wege erscheinen jetzt gangbar, die ganze Stellung zur Welt wird bedeutend erleichtert, Pläne werden gefaßt, die allerdings der Kritik des nächsten Tages meist nicht standhalten. Er empfindet dann hinterher das gesteigerte Leben unter Cocain als etwas verwerflich Artifizielles, als ein Überspringen statt eines Abwartens und organischen Reifens, den etwaigen Zuwachs an Erkenntnis als ein Erschleichnis. Dieser Erkenntniszuwachs wird jedoch als Faktum durchaus zugegeben und als das eigentlich und immer wieder Verlockende am Cocaingenuß hervorgehoben: „Jener Schein der Unwirklichkeit, der dann über dem Gegenständlichen liegt, jenes Hineinblicken in den Kern der Dinge, das man mit einer Röntgendurchleuchtung vergleichen könne.“ Um diese Stimmung ganz auszukosten, legt er sich oft allein im verdunkelten Zimmer hin und erwähnt als besonderen dabei auftretenden Genuß die Sensation des Unkörperlichwerdens, „Verschwebens“, das offenbar bei ihm noch mit narzistischen Zügen gemischt ist. Auch die Auffassung für Musik sei wesentlich erleichtert, viel intuitiver, während er für die Aufnahme seiner Facharbeit keine Erleichterung verspüre. Das Gehirn arbeitet „anschauungsmäßig, nicht willensmäßig“. Die Idee, das Beziehungsvolle am Gegenstand drängt sich sehr eindrucksvoll vor. Er hat dabei das Gefühl, etwas zu sehen, was andere nicht sehen, und bemerkt gleichzeitig eine gewisse Zwangsläufigkeit innerhalb dieser Betrachtung: „Das hängt nicht mehr von mir ab.“ Er spricht auch auf körperlichem Gebiete bei stärkeren Dosen von „Automatenhaftigkeit“. Eigentliche Halluzinationen fehlen. Bei Vergleichung der Cocainwirkung mit dem ihm übrigens weniger vertrauten Alkoholeffekt findet er, daß der Alkohol ihn stumpf mache, alles Triebhafte stärker anspreche, wohingegen Cocain die feineren Assoziationen errege, deren Abfolge sich nach mehreren Prisen zu einer förmlichen „Gedankenjagd“ steigern könne. In diesem Stadium hochgradiger Beeinflußbarkeit auch vermehrte „Autosuggestibilität“. Schreckhaftigkeit. Von körperlichen Erscheinungen kennt er besonders die zwangsmäßigen Kaubewegungen, die er zunächst unterdrücken kann, die aber, wenn man ihnen nachgibt, bis zu einem nicht mehr unterdrückbaren Grade heftiger werden können. Die Dosen steigerte er, konnte aber auch wochenlang beschwerdelos abstinent sein. Vor einigen Monaten begann er Morphium zu spritzen, soll aber inzwischen damit aufgehört haben.

5. N. N., 36 Jahre, stellungslos, früher Artist. Vor 18 Jahren in Paris bei seiner Akrobatenarbeit infolge ausschweifenden Lebens unsicher geworden, nahm er allabendlich vorm Auftreten das ihm von einem Kollegen angebotene Cocain. Charakteristischerweise war der Erfolg ein doppelter: Wiedergewinn seiner alten Routine, gleichzeitig auch Beseitigung der eigentlichen Unsicherheitsursache, indem er bald mangels jeglicher Libido sehr „solide“ wurde. In den folgenden Jahren auf vielen Reisen, später als Offizierstellvertreter im Kriege und dann im oberschlesischen Selbstschutz (im Sanitätsdienst) bis zum heutigen Tage weiter Cocain geschnupft, dazwischen bis zu 6 Monaten völlig abstinent. Er erzählt anschaulich, was ihm im Kriege in schweren Situationen Cocain bedeutet habe (auch von andern bestätigt), eine Wirkung, die an Intensität mit der alkoholischen nicht zu vergleichen wäre und wie — eine immer wiederkehrende Schilderung — in den oberschlesischen Kämpfen die Einnahme der Apotheke oft die wichtigste Aktion gebildet habe. Nach 3jährigem Felddienst im Westen stellte sich bei ihm eine seiner genauen Beschreibung nach typische Kriegsneurose ein (Dämmerzustände, Krämpfe, Affekthandlungen, Totalanalgesie), die zu seiner Entlassung mit 100% Dienstbeschädigung führte. Diese Störungen, die ganz unabhängig vom Cocaingenuß einsetzten, klangen schnell ab und sind seitdem nicht wieder aufgetreten. Körperlich: muskulös, sehnig, etwas mager, martialischer Habitus, heterosexuell, von geringer Libido und Potenz mit gewissen Perversionen in der Richtung des Voyeurtums und

Fetischismus, aber angeblich nur unter dem Einfluß des Cocains. Alkoholabusus. Psychisch: mäßige Intelligenz, gute Ausnutzung seiner Lebenserfahrungen, die ihn in seinem Kreise die Rolle des „Vernünftigen" und Überlegenen spielen lassen. Erhöhte Reizbarkeit. Die Wirkung des Cocains kann er mit keiner bekannten Sensation vergleichen; er wird, wie viele seiner Genossen, um Worte verlegen, wenn er sie schildern soll, wobei er jeden Vergleich mit der ihm gut bekannten Alkoholwirkung ablehnt, die übrigens, was in diesen Kreisen allgemein bekannt und oft geübt ist, durch wenige Prisen vollkommen aufzuheben ist. Charakteristisch ist seine Stellung zu der von den Cocainisten sogenannten „Reaktion"; er will nämlich das depressive Stadium der Ernüchterung mit dem alkoholischen „Katzenjammer" keineswegs in Parallele gesetzt haben. Aus dem „heulenden Elend" des Trinkers heule der Alkohol; dem Cocainisten aber kämen traurige Gedanken, seelische Bewegungen, die ihn schwermütig stimmen. Das Wesentliche der Cocainwirkung ist für ihn eine Steigerung der gesamten psychischen Persönlichkeit, unter dem Gefühl innerer Wallungen sich manifestierend; schärferes Erfassen der Wirklichkeit, greifbar deutliche Plastizität von Ideen, die ihm sonst nur undeutlich vorschweben, vermehrter Tatendrang, Redelust, Schlagfertigkeit. Wir haben diese Wirkungen wie auch die unmittelbare Nachwirkung stärkerer Dosen bei N. mehrfach beobachtet, wo er mit heiserer Stimme und ermüdender Weitschweifigkeit sich um Nichtigkeiten herumzankte und bei völliger Appetitlosigkeit und enormem Durst gedankenflüchtigste Erzählungen spann. Einen ausgesprochenen Kontrast boten hierzu die bei N. N. durch Alkohol hervorgerufenen Veränderungen. Er redet auch dann sehr viel, aber weit eintöniger, ist anbiedernd, einfältig, läppisch, sentimental, in plumper Weise prahlsüchtig, leicht in seiner Ehre gekränkt. Man kann bei ihm unschwer Cocain- und Alkoholwirkung unterscheiden. Nach Ablauf des euphorischen Stadiums verbringt er Stunden mit stumpfem Vorsichhinbrüten oder einem typischen „Suchkokolores", in welchem er einmal nächtelang in den Straßen umhergeirrt wäre, jeden Fetzen Papier, in welchem er einen Geldschein oder ein Cocainpäckchen witterte, auflas. Von körperlichen Cocainsymptomen dreimal in den letzten Jahren im Anschluß an tagelangen Genuß Schleier vor den Augen, Gesichtsfeldausfall in Form einer tellergroßen Scheibe. Die Ärzte, denen er seine Leidenschaft verschwiegen habe, hätten Nicotinismus diagnostiziert. Als Abstinenzsymptome: Zerschlagenheit und ein eigentümliches Zucken in den Beinen. Einmal beobachteten wir im Anschluß an ein von ihm als verfälscht bezeichnetes Präparat, das sich bei der Untersuchung als reines Novocain erwies, ein typisches urticarielles Exanthem. So zweifellos N. auch zu längerer Abstinenz fähig sein mag, so besteht doch zuweilen eine außerordentliche Gier nach Cocain bei ihm; es wirkt grotesk, wie dieser ganz umgängliche Mann oft auch nur einige Krystalle zu erhaschen sucht, um sie auf der Zunge zergehen zu lassen. Er war in letzter Zeit körperlich sehr heruntergekommen und befindet sich jetzt seit einigen Monaten wegen Eigentumsdeliktes im Gefängnis.

6. S. S., 24 Jahre, Student. Mutter sehr reizbar, sonst Familienanamnese belanglos. Früher einmal auf 2 therapeutisch genommene Opiumtabletten Gefühl von Gehobenheit. Sonst nie mit Gift in Berührung gekommen. Kein Alkoholmißbrauch, kein Berauschungsbedürfnis. Seit dem Kriege starker Raucher. Durch einen Freund vor etwa $1^1/_2$ Jahren zum Cocainschnupfen veranlaßt, dem er sich in mäßigem Grade hingibt. Er nimmt Cocain fast nur in geselligem Kreis und kommt bei täglichem Genuß auf etwa 1—2 g pro Woche. Bei den ersten Prisen, etwa 5 mg, rein lokale Erscheinungen, nahm fast täglich eine Prise und verspürte zum ersten Male nach 5 Tagen bei der gleichen Dosis eine Allgemeinwirkung, worauf er dann, um sie länger festzuhalten, die Gabe auf das Dreifache steigerte. Von den physischen Wirkungen, welche sich im weiteren Verlauf des zuweilen wochen- und monatelang unterbrochenen Cocaingenusses herausstellten, werden hervorgehoben: Schlaflosigkeit, Tachykardie, Tachypnoe, zwangsmäßige Mundbewegungen, Hitze- und Kälteschauer; in der Anfangszeit Schweißausbrüche, später nicht mehr. Kein Durchfall, kein vermehrter Stuhldrang, dagegen Pollakisurie. Geruchsvermögen seit Cocaingebrauch chronisch herabgesetzt. Der Einfluß auf die Sexualsphäre sei von der Ausgangsstimmung abhängig. Fast immer nehme bei ihm unter Cocain die Libido zu, die Potenz ab, wobei sich durch Verzögerung des Erektions- und Ejaculationseintritts unter Umständen der sexuelle Genuß erhöhen könne. Hautempfindlichkeit zunächst erhöht, später abgeschwächt. Er glaubt eine Überempfindlichkeit des Gehörs- und Gesichtssinns bemerkt zu haben. Die psychische Wirkung besteht zunächst in einer Euphorie, die er als Wohlbefinden ohne inneren Zwang zu irgend

einer Tätigkeit schildert, unter Abwesenheit aller unangenehmen Sensationen. In einem zweiten Stadium der Wirkung: Unruhe, Rededrang (spricht dann gern französisch), „Getriebensein", was zum Teil als unerfreulich empfunden wird. Weiterhin das Gefühl der Hingabe, des „Allumfassenwollens". Die Cocaineuphorie unterscheide sich prinzipiell nicht von spontan entstehenden. Bei schnellem Gedankenablauf Tendenz zur rücksichtslosen Selbstanalyse, selbst vor verhältnismäßig Fremden, die ihn am nächsten Tage reut. Häufig Gefühl von Unsicherheit (zupft an seinem Schlips), glaubt sich beobachtet, auf der Straße wie von Schatten verfolgt, was aber nicht quälend, sondern mehr lästig bemerkt wird, „wie etwas, was man abschütteln will und was nicht weggeht". „Ahasverhaft umhergetrieben", läßt er sich unfähig, den Abend irgendwann abzubrechen, manchmal auf erotische Abenteuer ein, die ihn eigentlich gar nicht interessieren. Selten flüchtige Halluzinationen, z. B. Erscheinung mit brennender Zigarette in dunklem Zimmer, denen er, wie überhaupt allen Cocainwirkungen während ihres Erlebens kritisch gegenübersteht. Kann sich beispielsweise bei Halluzinationen im nächsten Moment durch inneren Zuruf („das ist ja lächerlich") zur Wirklichkeit zurückzwingen. In dem erwähnten Beispiel machte er sofort Licht. Hat „Angst vor der Angst" und vermeidet ein Sichgehenlassen, um derartige Situationen zu verhüten. Er gerät, wie er angibt, auch ohne Cocain verhältnismäßig leicht durch Eigen- oder Fremdsuggestionen in ängstliche Stimmung. Geistige Arbeit beeinflußt Cocain in kleinen Dosen leicht anregend, vergleichbar der Kaffeewirkung. Unter größeren Dosen habe er philosophische Betrachtungen geschrieben, die ihm auch in nüchternem Zustande brauchbar erschienen. Aus seiner Erfahrung heraus, daß Cocain die ursprüngliche Stimmung verstärke, macht er von ihm bei Depressionszuständen keinen Gebrauch. Glaubt bestimmt, daß bei ihm Gewöhnung eingetreten sei, da er jetzt das 15—20fache der Anfangsdosis schnupfe. Nimmt er nach einer cocainfreien Zeit eine größere Alkoholmenge zu sich, so bekomme er typische Cocainerscheinungen, wenn auch keine Angstzustände. Abstinenzsymptome bestehen nur in den nächsten Tagen, und zwar in einer allgemeinen inneren Unruhe, wohingegen ausgesprochene Gier oder Hunger verneint werden. S. faßt seine Stellung zum Cocain so zusammen, daß nur künstlerische Persönlichkeiten ihm verfallen, beziehungsweise den wahren Genuß in ihm finden. Mit dieser verfeinerten Konstitution will er auch die von ihm bestätigte Präponderanz der Invertierten, die er als platonisch gerichtete Menschen auffaßt, unter den Cocainisten erklären, während dem „durchschnittlichen Bourgeois" der Alkohol als Genußgift adäquat sei. Körperlich ohne krankhaften Befund außer allgemeinen neurasthenischen Anzeichen. Psychisch: lebhafte Intelligenz, leichte Auffassungsgabe bei geringer Originalität. Giftbedürfnis. Starker Raucher. Untersucht an sich selbst Schlafmittelwirkungen, einmal Cocainersatzpräparate, versucht immer wieder, ihm noch unbekannte Genußgifte auszuprobieren. In letzter Zeit vermehrter Cocainabusus, der ihn zwang, sich selbst außerhalb von Berlin Abstinenz aufzuerlegen.

7. L. E., 20 Jahre, Kellner. War guter Schüler, blieb lange in Stellungen. Starker Raucher. 1918 zweimal Opium geraucht, träumte, er wäre ein Fürst und Held. 1919 an der böhmischen Grenze Chinin, Salvarsan und Cocain geschmuggelt. 1921 Teilnehmer einer militärischen Selbstschutzorganisation, in der viel Cocain geschnupft wurde, woran er sich zunächst nicht beteiligte. Vereinzelte spätere Prisen ohne Wirkung. Im März 1922 gleich in starken Quantitäten geschnupft, und zwar auf den Rat von Freunden, um beim Bedienen in seinem Schanklokal, wo er gedrungenerweise viel mittrinken mußte, nüchtern zu bleiben, was insofern gelang, als die Alkoholwirkungen gegenüber den Cocainwirkungen in den Hintergrund traten. Selbst das Taumeln der Betrunkenheit könne schnell durch Cocain aufgehoben werden. Cocainwirkung: Gedankenflug („alles geht mit mir durch"), zunächst Schärfung der sinnlichen Wahrnehmungsfähigkeit (Einzelheiten an den Tapeten, leise Schritte), bald aber auch Trugwahrnehmungen, vorwurfsvolle Stimmen, Verkennung seiner Freunde, in denen er — seine Papiere waren nicht in Ordnung — Kriminalbeamte zu sehen glaubte. Beziehungsideen: hört sich beschimpft, verlacht, mischt sich dann in fremde Gespräche ein. Bei einsamem Genuß mehr wehmütige, manchmal im Beginn der Wirkung sogar reuevolle Stimmung, dann Luftschlösser, Träume von arbeitsreichem Aufstieg usw. In Gesellschaft aufgeschlossen, weicher, rührseliger, hilfsbereiter als sonst. Verschenkte, besonders in der ersten Zeit, viel, plauderte Geheimnisse aus. Dabei Anflug von Eitelkeit, kämmt, bürstet, spiegelt sich. Intellektuelle Leistungen wie Rechnen, Merkfähigkeit ungestört, nach seiner Meinung oft beschleunigt. Außerordentlich suggestibel, trotz heterosexueller Veranlagung

zu invertierten Handlungen bereit, einmal zu einem Einbruch verleitet, den er vollkommen ernst nahm und der sich nachher als von einem anderen Cocainisten in seiner eigenen Wohnung fingiert herausstellte. Sehr erschreckbar. Während des Cocainrausches Totalanalgesie, früher ganz appetitlos, jetzt nicht mehr. Potenz und Libido ohne Veränderungen. Gespensterhalluzinationen in seiner Schlafstube, Kribbeln von „Tieren" unter der Haut, maßloses Jucken. Nächtliches Umherschweifen bei völliger Desorientiertheit. Fragte drei Häuser von seiner Wohnung entfernt einen Polizisten nach seiner Straße. Niemals Amnesie. Depressives Stadium nur angedeutet, wohl aber morgens oft völlige Willenserschlaffung, Gefühl einer Lähmung, bei der er unfähig ist, die abbrennende Zigarette aus der Hand zu tun. Oft Ekel vorm Cocain, dann aber plötzlich den Trieb, wieder „so aufgeweckt" zu sein wie unter seinem Einfluß. Körperlich: blaß, asthenisch, chronische Bronchitis, chronische Gonorrhöe. Wa.-R.: +. Psychisch: mittlere Intelligenz, starke Suggestibilität, geringe moralische Allgemeinvorstellungen. Als Cocainhändler rücksichtsloses Aussaugen seiner Kunden, die oft ihre letzte Habe bei ihm für Cocain versetzten. Vernachlässigung seines Äußeren. Über das psychische Verhalten während des Cocainrausches vgl. das Protokoll auf S. 1092. Längeres Aussetzen mißlang. In letzter Zeit ziemlich elender körperlicher Zustand. Seit etwa einem halben Jahr verschollen.

8. T. H., 33 Jahre, Pfleger. Vater war starker Trinker. Keine Nervenkrankheiten in der Familie. War selbst stets gesund. Guter Schüler. Lernte Kunstgewerbe. Berufswechsel wegen Pleuritis. Wurde Pfleger in einem kleinen Sanatorium Mitteldeutschlands (1909). Dort zuerst aus Neugier Mischspritzen aus Morphium und Cocain. Prompte Wirkung auf Verstimmungszustände, die sofort verschwanden. Bis 1915 nur gelegentliche Injektionen in langen Intervallen, besonders um sich bei Übermüdung anzuregen. Von Januar bis Oktober 1915 in Irrenanstaltsbeobachtung (sehr geschickt durchgeführte, nicht entlarvte Simulation wahnhafter Ideen zur Befreiung vom Heeresdienst). Nach der Entlassung wieder als Pfleger tätig. Beginn von Morphiumabusus, kam schnell bis 40 cg, nahm noch nebenbei Veronal wegen Insomnie. Bekam in den nächsten Jahren Fühlung mit Cocainistenkreisen, begann zu schnupfen, mußte aber noch zwischendurch Morphium nehmen. Bald starke Gewöhnung, wurde Cocainhändler. 1918 freiwillige Unterbrechung, als er in alter Stellung im Sanatorium war. Nach Rückkehr nach Berlin erneut stark geschnupft, schließlich wegen Ulcerationen der Nase, da jetzt Prisen fast wirkungslos waren, Cocaininjektionen, bis zu etwa 30 cg, wobei er nach grober Schätzung das Pulver in Leitungswasser auflöste. In dieser Zeit vernachlässigte er, der sonst sehr eigen war, sein Äußeres vollständig und kam auch körperlich enorm herunter. Im Februar 1921 zur Entziehung in ein Privatsanatorium aufgenommen, erhielt er dort heimlich weiter Cocain und entwich nach 3 Monaten mit einem anderen Cocainisten. Bald darauf zur Entziehungskur in die Irrenanstalt, blieb dort 9 Monate; am ersten Tage nach der Entlassung Rückfall; erzwang erneute Internierung, indem er auf der Rettungswache, die ihn zunächst nicht überweisen wollte, einen Suizidversuch vorspiegelte. Beim Besuch in der Irrenanstalt fanden wir ihn körperlich völlig restituiert, seelisch ohne jeden Defekt sowohl in intellektueller wie in moralischer Beziehung. Durchaus einsichtsvoll, betont er die Bedeutung des Milieus für die Rückfälligkeit und hat den lebhaften Drang, aus diesem heraus in geordnete Verhältnisse zu kommen. Geringfügige Abstinenzerscheinungen, die in gelegentlichen Schweißausbrüchen und bis zur Apathie gesteigerter Willensschwäche bestehen. Über die Giftwirkung selbst gibt T. H. folgendes an: Bei Morphium habe er in der ersten Zeit wohlige Müdigkeit, später, besonders bei gleichzeitigem Cocaingebrauch, nur Anregung empfunden. Diese sei viel weniger intensiv als beim ausschließlichen Cocaingebrauch, löse mehr Träume aus. Cocain rege besonders die Körperkräfte an. Selbst als er sehr elend war, habe er nach Cocainspritzen ununterbrochen umherlaufen können. Im Höhepunkt der Wirkung sei er in heiterster Stimmung, sehr redefreudig und vertrauensselig, erzählte z. B., als er vor einer Krankenhausaufnahme noch mehrere Injektionen gemacht hatte, dem Portier mehrere Stunden lang seine ganze Vergangenheit, zeigt Freunden seine Brieftasche, ist freigebig, verkauft für wenig Geld seine Wertsachen. Bei weiterer Zufuhr wird er unruhig, mißtrauisch und ängstlich. Hält es dann in den Lokalen nicht aus, nicht einmal in der Straßenbahn, die ihm zu langsam fährt. Starker Suchdrang. Durchkramt seine Taschen fortwährend. Fühlt sich beobachtet, Kriminalbeamte seien hinter ihm her, Mädchen lachen ihn aus. Jedoch nie sichere Trugwahrnehmungen. Libido sei erhalten; keine besonderen Perversitäten im Cocainstadium, ist seit Jugend invertiert, Triebrichtung

durch Cocain unbeeinflußt. Beim Abklingen der Wirkung oder wenn er kein Geld zu Cocain hatte, apathisch und lebensüberdrüssig. Erbettelte sich dann mitunter von Freunden Morphium oder Cocain.

9. E. R., 23 Jahre, Zeichner. Mutter schwer nervöse Frau, Vater war starker Trinker. Pat. war als Kind etwas scheu und furchtsam, ohne Freunde. Volksschule, Gymnasium bis Tertia, Kunstschule. Kein Alkoholsabusus. Lues. Nach $^1/_4$jährigem Kriegsdienst Knieschuß; bekam während der zweimonatigen Lazarettbehandlung reichlich Morphin, an das er sich bald, wenn auch nicht leidenschaftlich, gewöhnte. Machte sich nach seiner Entlassung mit eigner Spritze fast täglich eine Morphiuminjektion. Die Rückkehr ins Zivilleben fiel ihm schwer. Sexuell übersättigt, gab er jeden geselligen Verkehr auf, las Tolstoi, Nietzsche und andere ihm zugängliche philosophische Schriften; das ganze Leben kam ihm „schal, erbärmlich und eitel" vor, und er verspürte den Wunsch, sich zu betäuben. Da er flüchtig von Cocain gehört hatte, begann er im Brockhaus über Cocainwirkungen nachzulesen, studierte auch flache mondäne Bücher, die er im übrigen als „Blödsinn" verurteilte, lediglich auf den dort beschriebenen Cocaingenuß und ließ sich von einem Arzt, dem er sich als Cocainist ausgab, das Gift verschreiben. Er fing (1920) das Schnupfen mit etwa $^1/_2$ g täglich an, wiederholte dies nach einigen Tagen und kam schnell zur Wirkung, die in einer „kolossalen Anregung" bestand. Er fühlte sich „frisch im Kopf, wie auf Federn", begann alles Gelesene nochmals zu verschlingen, alles ging ihm jetzt ganz anders ein. Bei Kerzenschein studierte und verglich er die Bücher, machte sich mit fieberhaftem Eifer eine Fülle von Aufzeichnungen, schrieb Abhandlungen über den Teufel und über das „zweite Ich", verfaßte Gedichte, kam sich vielseitig und bedeutend vor. Oft saß er auch nachts vorm Spiegel, verfolgte sein Mienenspiel, übte sich Gesten ein, schminkte sich, fand Gefallen an der eigenen Person. Kam der Morgen, so „war es zum wahnsinnig werden", eine ungeheure Angst vor dem Tag packte ihn; war jemand bei ihm (z. B. eine Freundin, die er zum Cocaingenuß veranlaßt hatte), so war er glücklich, den Betreffenden so lange bei sich behalten zu können, bis er einschlief. In den ersten Monaten bestand zuweilen Verfolgungsangst, er rannte „wie gejagt" durch die Stadt, benutzte Nebenstraßen, litt unter bösem Gewissen. (Deutet an, daß in der Tat damals irgendeine illegale Handlung bei ihm vorgelegen hatte.) Diese Angstzustände haben später ganz aufgehört, ebenso wie das früher bei ihm konstant auftretende Symptom der zwangsmäßigen Kaubewegungen bei leerem Mund. Eines Tages, etwa 3 Monate nach Beginn des Cocainschnupfens — seine tägliche Dosis war inzwischen auf etwa 2 g gekommen — brach er zusammen und wurde im Zustand drohender Atemlähmung einem Krankenhaus überwiesen. Dort habe er angeblich viel Pantopon bekommen, heimlich auch weiter Cocain geschnupft, und wurde schließlich nach 8 Wochen ungeheilt entlassen. Bei vielfachem Ortswechsel setzte er auch jetzt den Cocainmißbrauch weiter fort. Er entdeckte dabei eine ihm früher ganz unbekannte homosexuelle Komponente seines Trieblebens, die er bei verminderter Potenz auch betätigte. Er verbrachte jetzt ganze Nächte im Cocaingenuß mit seinem Freunde, auch jetzt vielfach in phantastischen Kostümen und feierlicher Aufmachung. In letzter Zeit ist an die Stelle des Cocains fast ausschließlich das Morphin getreten, von dem er täglich 0,2 g in 20 Spritzen verbraucht. Die körperliche Untersuchung ergab: blasser, etwas verlebt aussehender Mann, in mäßigem Ernährungszustand; gesteigerte Sehnenreflexe. Zahlreiche z. T. derb infiltrierte Einstichnarben an beiden Unterarmen und Oberschenkeln. Innere Organe ohne Besonderheiten. Wa.-R.: +. Potenz völlig erloschen. Psychisch: gutes Allgemeinwissen, geschickte Darstellungsweise, Intellekt und Phantasie lebhaft. Gedächtnis habe angeblich nachgelassen. Während der Exploration plötzliches Abspannungsgefühl, das nach einer Morphiuminjektion wieder verschwindet.

10. B. E., 23 Jahre alt, Kaufmann. Wurde im August 1921 eines Abends der Rettungswache durch die Polizei eingeliefert, die ihn auf der Straße herumirrend und Passanten in verworrener Weise um Schutz anflehend aufgefunden hatte. Schlanker, blaß und elend aussehender Mann mit leerem, unstetem, verängstigtem Gesichtsausdruck. Gesicht schweißbedeckt, Zunge trocken, Lippen borkig belegt, Pupillen mittelweit, reagierend, Puls beschleunigt. Kein Alkoholgeruch. Er verweigerte äußerst furchtsam die körperliche Untersuchung, wiederholte mit klagender, monotoner Stimme immer dieselben Worte: „Nehmen Sie mich doch auf, Herr Doktor!", schien zeitlich und örtlich orientiert, ohne daß aber

näherer Konnex gelang. Er machte den Eindruck eines gehetzten, verfolgten Menschen, der sich in den Schutz des Krankenhauses begeben wollte. Wegen Platzmangels abgewiesen und in die benachbarte Wohnung seiner Schwester überführt. Zwei Tage später, mittags, wurde uns abermals in genau dem gleichen Zustande derselbe Patient von der Wilmersdorfer Sanitätswache zugeführt, die ihn im Grunewald aufgefunden hatte. Das gleiche stereotype Flehen, derselbe Gesichtsausdruck, diesmal aber bei deutlich erweiterten Pupillen. Auf den Krankensaal verbracht, war er trotz energischer Anordnung und freundlich-suggestiven Bemühungen nicht ins Bett zu bringen, denn die Decken brennten. Mit starren verängstigten Blicken ging er ruhelos im Gange auf und ab, durch sein Aussehen die anderen Patienten erschreckend. Auf dem erbetenen Glas Wasser bemerkte er Flammen, setzte es zum Trinken an, wagte aber dann keinen Schluck zu nehmen; schließlich glaubte er, sein Hemd habe Feuer gefangen. Fragen wurden ausweichend oder gar nicht beantwortet, doch bestand anscheinend örtliche, zeitliche und persönliche Orientiertheit. Als ihn abends ein Krankenwagen in eine geschlossene Anstalt überführen sollte, lehnte dies der nach etwa 4 Stunden vollkommen ruhig gewordene Patient ab, mit dem Bemerken, sein Cocainrausch sei nun vorüber, und er könne nach Hause gehen. In völlig klarer und intelligenter Darstellung berichtet er, früher stets gesund gewesen zu sein, kurz vor Kriegsende eine Gelbkreuzverbrennung erlitten zu haben (Narben sichtbar). Hatte viel Morphium erhalten, dann selber weiter gespritzt; zwecks Entwöhnung Behandlung mit Cocain, das er sich dann ohne Schwierigkeit privatim aus einer Apotheke weiter verschaffte. Mehrfache ergebnislose Anstaltsentziehungskuren. Er fühlte sich unfähig, von seiner Leidenschaft zu lassen. — Heute habe er etwa 1 g genommen. Er besann sich deutlich auf alle Geschehnisse und wiederholte völlig zutreffend die Situation, seine eigenen und die an ihn gerichteten Worte. Er war sich auch in seinen Halluzinationen völlig klar, unter Cocainwirkung zu stehen, ohne daß aber der Zwang der Trugwahrnehmungen durch dieses Bewußtsein geringer geworden wäre. In völlig ruhigem Zustande verließ er die Klinik.

Nachträglich stellte sich heraus, daß er wenige Wochen zuvor einige Tage im hiesigen Krankenhaus gelegen habe, nachdem er nach 11tägiger Abstinenz auf 1 g Cocain mit hochgradigem halluzinatorischem Erregungszustand reagiert hatte, in welchem er ebenfalls zu verbrennen glaubte.

Der Patient hat inzwischen 2 Morphinentziehungskuren bei uns durchgemacht, mußte aber bei der letzten vorzeitig entlassen werden, da er sich gewaltsam Morphium aus dem Giftschrank zu verschaffen gesucht hatte. Er ist weiterhin privatim in unserer Beobachtung verblieben. Er gibt an, daß er nur selten Cocain nehme (von dem früheren Mißbrauch her weist er Perforation des Septums auf), um bei Reduktion der Morphindosis die Abstinenzerscheinungen zu bekämpfen oder, wenn ihm sein Morphiumvorrat ausgegangen wäre. Er reagiert aber fast jedesmal mit Erregungszuständen, bei denen die Brand-Halluzinose regelmäßig auftrete, so daß er neulich nur mühsam vom Sturz aus dem Fenster zurückgehalten werden konnte. In ähnlicher Situation habe er sich einmal lange Zeit schwimmend in einem Grunewaldsee aufgehalten, um sich von dem halluzinierten Waldbrand zu retten. Erst spüre er dabei den Brandgeruch, der sich bei ihm übrigens auch nach längerer Morphium-Abstinenz einstellen soll, dann erst empfände er Wärme. Irgendeine Erinnerung an ein besonderes Branderlebnis läßt sich nicht feststellen. Den oft mitten im Rausch erhaltenen Bewußtseinsrest vergleicht er spontan mit jenem vagen Gefühl, mit welchem man zuweilen im Traum das Traumhafte erkennt. Der Gewinn der Cocainprise bestehe lediglich in hochfahrenden Tagträumen von Reichtum, glücklicher Zukunft usw. Zuweilen sehe er im Cocainrausch kleine fußhohe Männchen, die zuerst ein Bekannter halluzinierte, und die er selbst dann „übernommen“ hätte. Als angenehmste Sensation bezeichnet er eine Mischspritze von Morphium und Cocain im richtigen Mengenverhältnis, derart, daß die Beruhigung durch Morphin zwar eine sehr starke wird, aber durch den Cocainzusatz keinerlei Müdigkeit verursacht. Von jeher für Rauschgifte (Alkohol) empfänglich, wünscht er eigentlich nicht, vollkommen giftfrei zu werden, sondern bei vollem Genuß der Morphiumspritzen sich seine Gesundheit so sehr wie möglich zu wahren. Er ist körperlich — abgesehen von massenhaften Injektionsabscessen — nicht mehr intakt, hat an Gewicht abgenommen, und auch seine sehr lebhafte Intelligenz scheint Einbuße erlitten zu haben.

11. O. R., 22 Jahre alt, arbeitslos. Zuletzt Grenzschutzsoldat. Kam im März 1922 mit einer Angina zur Aufnahme ins Krankenhaus, die aber nur als Vorwand zur Einleitung

einer Cocainentziehung diente. Stets gesund gewesen. Gedrungen gebaut, blasse Hautfarbe, etwas verlebte Gesichtszüge, geringes einseitiges Grimassieren der Mundpartie beim Sprechen. Perforation der Nasenscheidewand. War guter Schüler, interessiert für Sport. Marinevorschule, Dienst auf Schulschiff, Grenzschutz Oberschlesien, von dort nach Berlin. Alkohol- und Tabakabusus zugegeben. Vor 3 Jahren in Kiel aus Neugierde Cocain geschnupft, Brennen in Nase, Augen und in der Stirnhöhlengegend, später Tremor der Hände, Kopfschmerzen. Trotz dieser unangenehmen Sensationen intermittierende Fortsetzung der Cocainprisen über Wochen und Monate aus bloßer Mode und Renommiersucht. Vor einem Jahr nach Oberschlesien; dort von einem Offizier zu größeren Dosen des in den Apotheken beschlagnahmten Giftes animiert, trat zum ersten Male eine positive Wirkung ein, die sich von da ab typisch wiederholte: außerordentliche Gehobenheit, hätte gern getanzt, wenn er gekonnt hätte, wollte nochmals seine Braut besuchen usw. Libido in erster Zeit stärker bei gleichbleibender Potenz, später (nach etwa 10 Wochen bei einer Tagesdosis von 1—2 g) Potenzverlust, durch kurzes Aussetzen der Prisen schnelle Wiederherstellung. Im geselligen Kreise redelustig, eitel, auch auf seine Körperlichkeit; Gefühl absoluter Sicherheit. „Ich hatte das Gefühl in mir, daß mich keine Kugel treffen könnte.“ Nach einer besonders großen Dosis nächtliche Angsthalluzinose in seinem Quartier: „Die Polen kommen!“, alarmierte die Ortschaft und ließ sich von seinen Kameraden nicht beruhigen. Auch in Berlin, wo ein befreundeter Kellner ihm reichlich Cocain verschaffte, traten Illusionen und Halluzinationen stark hervor; glaubte sich gerufen, sprach Fremde an, machte sich der Polizei verdächtig, erwartete mit einem Schlagriemen in der Hand nachts im Bett den Eintritt von Verfolgern, die er die Treppe heraufkommen hörte, hieb auf Wahngebilde von Hunden und anderen Tieren ein, sah menschliche Gestalten, vernahm ungünstige Gespräche über seine Person. Am nächsten Morgen die „Reaktion“; hatte oft „schwer den moralischen“, „heulte wie ein Hund“, entsann sich dabei im Gegensatz zu Alkoholexzessen jeder Einzelheit des Vorabends. Bei mehrfachen Versuchen, auszusetzen: unstet, hastig, erregbar, „es fehlte uns immer etwas“; Schwere in den Füßen, Druckgefühl im Kopf, besonders über den Augen. R. verhielt sich während unserer Beobachtung ruhig und zuträglich, klagte vielfach über Mattigkeit und Schwere, zeigte zuweilen scheues Wesen, fehlte bei der Visite usw. Auf Vorhalten gab er zu, heimlich weiter Cocain geschnupft zu haben. Wollte draußen allmähliche Entwöhnung versuchen. Einige Wochen später stellte er sich uns morgens mit einem Freunde zusammen in gerade abklingendem Cocainrausch vor, außerdem hatten wir später oft Gelegenheit, ihn auf der Höhe der Cocainwirkung zu beobachten. Auch jetzt noch, $1^1/_2$ Jahre nach der ersten Beobachtung, ist er — trotz immer wieder erneuter Vorsätze und gelegentlicher Arbeitsversuche — vom Cocain nicht losgekommen. Eine zunehmende sittliche Depravation ist unverkennbar; mehrere Delikte. Neigung zu Gewalttätigkeiten, verprügelte seinen Zimmerwirt, demolierte die Einrichtung. In seiner Intelligenz ist zweifellos eine Reduktion eingetreten. In Briefen ist er flüchtiger, in Gesprächen ärmlicher geworden. Wir haben ihn kürzlich wegen eines von der ständig gereizten Nase ausgehenden Erysipels behandelt.

12. R. K., 33 Jahre alt, zuletzt Filmschauspieler. Anfangs 1922 in völlig verarmtem und abgerissenem Zustande wegen exsudativer Pleuritis aufgenommen, die nach einigen Wochen abheilte. Aus der Vorgeschichte: schlechter Schüler, dann Magistratsschreiber, Unteroffizierschüler, Schiffsjunge, aktiv bei der Marine gedient, Irrenpfleger, Schauspieler, Filmstatist. Aus dem aktiven Dienst wegen nervöser Erregungszustände entlassen; während des Kriegsdienstes: Vorgesetztenbeleidigung, Fahnenflucht. Im Sommer 1919 lernte er durch einen Freund (der inzwischen Selbstmord beging) Cocain kennen, von dem er zunächst etwa $^1/_2$ g, später 1—2 g, jetzt etwa 3 g täglich verbrauchte, und das er sich angeblich durch gefälschtes Rezept zu erhöhtem Preis aus einer bestimmten Apotheke besorgte und im nächsten Hausflur zu schnupfen begann. Die Wirkung sei nach der ersten Prise, etwa 0,05 g, eingetreten. Aus seinem Selbstbericht: „Nach etwa 20 Minuten schwand alle Müdigkeit. Ein Empfinden, als ob neues Leben in meinen Körper drang. Herz und Puls schlugen sehr lebhaft. Die Pupillen vergrößerten sich zusehends. (Der Eintritt der Wirkung wurde mit dem Taschenspiegel verfolgt.) Vermeinte, kaum Boden unter den Füßen zu haben, war heiter und guter Dinge.“ Bald ohne rechte Wirkung mehr, stieg er — meist in einsamem Genuß — rasch zu höheren Dosen auf, was seine Nase, die übrigens eine Perforation der Scheidewand aufwies, derartig angriff, daß er oft für Tage aussetzen mußte. Der Appetit

schwand völlig, wechselte bei Aussetzen des Cocains mit gierigem Hunger, starker Kaffee- und reichlicher Zigarettengenuß trat neben das Schnupfen; den Schlaf suchte er durch Veronal zu erzwingen, von dem er zuletzt Monate hindurch abendlich 1 g und mehr nahm, kein Alkoholabusus. Nächtliches planloses Umherirren, unmotivierbare Verfolgungsangst. Eines Abends kurz vor seiner Krankenhausaufnahme nach einer besonders großen Dose merkte er „noch nie empfundene Veränderungen". Er fühlte sich am ganzen Körper von innen heraus glühen, in raschestem Tempo jagte er durch die Straßen, gewahrte zuerst ihm über den Weg laufende Ratten und Mäuse, dann an einem Zaun, wohin er auch blickte, regungslose menschliche Gestalten, die beim Hinzutreten sofort wieder verschwanden. „Trotz meines erbärmlichen Zustandes sagte ich mir, es können nur Sinnestäuschungen, Einbildungen sein, hervorgerufen durch das Cocain." Nach dem Aufwachen, falls es zum Schlafen gekommen war, fühlte er sich meist wüst im Kopf, dumpf, taumelig, bei ganz deutlichen Erinnerungen an die Geschehnisse des Vorabends im Gegensatz zu den Erinnerungen an eine durchzechte Nacht, deren Ereignisse man „wie durch einen Nebel" sehe. Nie akustische Halluzinationen, wohl aber Zwangsgedanken von verächtlichen über seine Person geführten Gesprächen. Bei Gelegenheit mehrerer, immer auf seinen Wunsch abgebrochener Entwöhnungskuren—die letzten 2 Monate vor der hiesigen Aufnahme — wird er von seinen damaligen Ärzten als ein mäßig intelligenter Mann geschildert mit anmaßendem Benehmen, weitschweifiger Querulation, Prahlsucht und schauspielerisch-reizbarem Wesen, das oft gegen Ärzte und Pfleger in maßlose Schimpfereien ausartet. Auch in unserer Beobachtung stellte er sich als hochgradig Degenerierter vom Typ des reizbaren Psychopathen dar. Hochmütig und verschlossen gegen die anderen Patienten, ausfallend, z. T. in obszöner Weise skandalierend gegen das Pflegepersonal, dabei von überschwenglicher Dankbarkeit gegen den behandelnden Arzt, dem er in gedankenflüchtigen Erzählungen und seitenlangen wortreichen, mit vielen Nachschriften und Paranthesen versehenen Briefen unter Entstellung des Tatbestandes seine Unschuld beteuerte, und in welchen er sich übrigens als homosexuell bekannte. Auch bei uns suchte er das Interesse junger Leute auf sich zu lenken, wurde mehrfach von eifersüchtigsten Vorstellungen gequält, die er vor seiner Cocainzeit nicht gekannt hätte. Angeblich setzt bei ihm Cocaingenuß Libido und Potenz herab; bei regelmäßigem Genuß können Monate ohne sexuelle Betätigung vergehen. Daß R. K. während seines Krankenhausaufenthaltes geschnupft hat, ist unwahrscheinlich; sicher ist, daß er versucht hat, sich Cocain zu beschaffen. Seine Pupillen waren nie übermäßig weit; sein Wesen unverändert querulatorisch, während er nach Aussage seiner früheren Zimmerwirtin eigentlich nur bei dauerndem Cocaingenuß erträglich gewesen wäre. Vor allem war seine Nahrungsaufnahme auch während der Fieberperiode übermäßig groß. Von körperlichen aufs Cocain zu beziehenden Symptomen seien besonders starker Speichelfluß und eine sehr lebhafte Schweißabsonderung erwähnt. Nach einigen Wochen wegen seines querulatorischen Wesens in ein anderes Krankenhaus verlegt, von wo er, nachdem er den Giftschrank zu erbrechen versucht hatte, in eine geschlossene Anstalt überführt wurde. Einige Monate später wurde er nachts im Cocainrausch abermals unserem Krankenhause überwiesen, am nächsten Morgen aber schon auf seinen dringenden Wunsch entlassen. Weitere Nachrichten fehlen.

13. R. F., 19 Jahre, Händler. Stammt aus psychopathisch schwer belasteter Familie. Er selbst habe im 3. und 4. Lebensjahre an Krämpfen gelitten. Im Elternhaus von jeher lieblose Behandlung. Mittelmäßiger Schüler einer höheren Lehranstalt. Seit dem 15. Jahre Masturbation. Kein Interesse für Mädchen; Herrenbekanntschaften, regelrechte Prostitution. Als Tertianer „aus Sport" mit anderen Kameraden nächtlichen Einbruchsdiebstahl verübt, Fürsorgeerziehung; wegen inverser Betätigung Überführung in geschlossene Anstalt. Nach seiner Entlassung beteiligte er sich seit Anfang 1921 in einem geselligen Kreise Homosexueller zunächst aus Neugierde am Cocainschnupfen mit täglich einer Prise, nach 14 Tagen nahm er etwa 0,3—0,5 g, später 1 bis mehrere Gramm. Die Wirkung habe früher in einem etwa nach 20 Minuten einsetzenden Gefühl wohliger Leichtigkeit bestanden, dem nach 1—2 Stunden trotz wiederholter weiterer Einnahme eine schwermütige Stimmung folgte, in der er die Leiden der ganzen Welt zu tragen vermeinte, sich „wie ein Märtyrer oder wie Jesus" gefühlt habe, dabei mit seinen Kameraden mit leidendverklärtem Gesichtsausdruck getanzt hätte; Suizidideen. In dieser Stimmungslage fand er Befriedigung; sie, nicht die flüchtige Wohligkeitssensation, veranlaßte ihn jeden Abend zu erneuten Prisen. Nächtelang irrte er ohne Schlafbedürfnis planlos umher, wußte am nächsten Tage genau die Erlebnisse

des Vorabends, empfand niemals Reue, sondern lediglich ein Bedauern, daß das wirkliche Weltbild anders sei als das durch Cocain erzeugte. Auf einmaligen Injektionsversuch hochgradiger Angstzustand mit anschließender Verfolgungshalluzination. Selbst Cocainhändler geworden, halten ihn die vielfachen Sorgen — Warenbeschaffung Verkauf, Polizei — den ganzen Abend in einer nervösen Hastigkeit, in der er keinen Moment ruhig sitzen bleibt, Gespräche im Satz abbricht, unruhig nach dem Eingang späht, in seinen Taschen nach angeblich verlorenen Dingen herumkramt, Prisen hochzieht, an den Nägeln kaut und sich tausenderlei Eintragungen in sein Notizbuch macht, immer in Angst, das Wichtigste zu vergessen, z. B. „G. kriegt von mir noch ein Pulver"; „mit F. wieder vertragen" usw. Verblüffend war der Eindruck des betreffenden Lokals, als ihm eines Abends eine Cocainsendung ausgeblieben war. Tonangebende, sonst tanz- und redelustige Cocainisten hockten gähnend in den Ecken; einige schliefen. — Niemals eigentliche Delirien, wohl aber akustische und optische Umdeutungen und Verkennungen, in denen er irrtümlicherweise sich immer wieder angerufen glaubte und in allen möglichen von ferne gehenden oder sitzenden jungen Leuten immer dieselbe, gerade jetzt herbeigewünschte Person zu sehen vermeinte. Sehr oft nach der „Arbeit" Versinken in Wachträume, in denen er sich reich sieht, umfangreiche finanzielle Aufstellungen entwirft, große Geschenke austeilt und oft genug in einem Kreis jüngerer Burschen, denen gegenüber er den „Kavalier" spielt, freigebig den Verdienst des Abends verschenkt. Erhebliche Vernachlässigung seines Anzuges und der körperlichen Pflege. Eines Nachts von Kriminalbeamten festgenommen, schnitt er sich die linke Pulsadergegend an, ohne vom Schnitt und der gleich angelegten Naht das geringste zu spüren, brachte im Polizeigewahrsam durch einen in die Urethra eingeführten Seifenspan eine alte Gonorrhöe provokatorisch zum Wiederaufflackern und entfloh der Spezialklinik, in die man ihn gebracht hatte. Körperlich: graziler Habitus, etwas verlebte und weichliche Gesichtszüge; mittelmäßiger Ernährungszustand. Bei Cocaingenuß das typische Aussehen: maximale, aber reaktionsfähige Pupille, weite Lidspalten, Blässe und leichter Schweiß im Gesicht, trockene Zunge und Lippen, Tremor der Hände, Nausea. Ekel beim Anblick fester Speisen, hochgradiger Durst. Am nächsten Mittag starker Hunger, reichliche Nahrungsaufnahme, bald darauf erste Prise. Psychisch: bei geringem Allgemeinwissen überdurchschnittliche Intelligenz von pfiffig-kaufmännischem Einschlag. Neigung, seine Erlebnisse und Gedanken bürokratisch zu registrieren. Mangel an moralischen Vorstellungen. Während des Cocaingenusses schwer fixierbar. Bemerkenswerte Verschiedenheiten der Cocainwirkung innerhalb seines gewohnten Milieus und anderswo, wo an Stelle der sonstigen Unbefangenheit die Selbstbeobachtung tritt. Libido angeblich durch Cocain gesteigert, aber auch indirekt die Potenz, weil er erst durch Cocain gewisse Hemmungen verliert. Ausschließlich inverse Betätigung. Bei Cocainenthaltung, die er einige Wochen durchgeführt habe, leide er zuerst sehr an Kopfschmerzen, großem Schlafbedürfnis und Schwere in allen Gliedern. Er glaubte, auch ohne Cocain auskommen zu können. Als er durch Krankheit stark heruntergekommen, davon lassen wollte, hat er sich aber überzeugen müssen, daß ihm schon eine Einschränkung des Verbrauches nicht gelang. Bei seiner vor einiger Zeit erfolgten Internierung in einer Anstalt für jugendliche Psychopathen habe er in der ersten Zeit das Cocain sehr entbehrt und sich matt gefühlt. Der Cocainhunger habe nach etwa 2—3 Wochen völlig aufgehört. Das körperliche Befinden besserte sich, er nahm im ganzen 18 Pfd. zu. Nach 13wöchigem Aufenthalt ist er aus der Anstalt entwichen und hat noch am Abend seiner Ankunft in Berlin das Schnupfen und den Handel wieder begonnen. Er machte zunächst einen bedeutend gesünderen Eindruck. Inzwischen ist er dem Mißbrauch wieder stärker verfallen, er beklagt sich selbst über zunehmende Nervosität, bemerkt, daß er zerfahrener, flüchtiger, vergeßlicher geworden sei, leidet an Kopfschmerzen. Bei dem Versuch, Morphiuminjektionen an Stelle von Cocain zu nehmen, außerordentliche Müdigkeit, Gliederschwere, mehrfaches Erbrechen. In letzter Zeit trotz des Erbrechens dauernder Morphin- und Heroingenuß neben dem Cocain. Vgl. Auszug aus seinen Notizbüchern S. 1094.

14. Frau K. E., 27 Jahre. Vater war Trinker. Mutter äußerst nervös. Ein Bruder periodischer Alkoholiker. Zwei Schwestern sind in der christian science tätig. K. E. als jüngstes Kind sehr verzogen. Gute Schülerin. Nie zu ernster Arbeit aufgelegt gewesen. Gelegentlich einer Blinddarmentzündung erste Bekanntschaft mit Morphium. Reagierte damals mit Erbrechen. Gewöhnte sich dann später an kleine innerliche Dosen, die ihr wegen Hustens

verschrieben waren. 1918 als Telephonistin in Warschau an Ruhr erkrankt. Bekam dort Morphiuminjektionen, die sie auch nach ihrer Genesung selbst, angeblich wegen Leibschmerzen, fortsetzte, wobei sie bald auf 15—20 cg kam. In Berlin spritzte sie dann weiter (Rezeptfälschungen). Die Morphiumwirkung bestand in herrlichen Wachträumen. Entziehungskur im Privatsanatorium mißglückte, da ihr eine Pflegerin Morphium zutrug. 1919 heiratete sie.

Bei einer zweiten Entziehungskur lernte sie eine Cocainistin kennen, auf deren Rat sie anfing, Cocain zu schnupfen. Da sie sofort zu sehr hohen Dosen griff, reagierte sie auf das Gift mit außerordentlicher Erregung, die sich besonders in Gesprächigkeit und motorische Unruhe umsetzte. Oft große Angst, konnte nicht allein bleiben. Sie mußte stundenlang umherlaufen. In jener Zeit moralisch völlig hemmungslos. Kaufte ständig die teuersten Sachen und verschleuderte sie wieder für Cocain. Völlige Insomnie, so daß sie wieder zum Morphium griff. Zu Beginn ihrer ersten Schwangerschaft nochmalige Entziehungskur. Nach der Entbindung (normales, kräftiges Kind) kam sie infolge der Bereitwilligkeit eines ihr bekannten Apothekers wieder zu hohen Morphiumdosen und mußte sich einer dritten Entziehungskur in einer Provinzialanstalt unterziehen. Hier wurde ein krankhaft gesteigertes Bedürfnis nach den verschiedensten Anregungsmitteln festgestellt. Bald wurde sie beim Zigarettenrauchen, bald beim Genuß von stärkstem Kaffee oder Tee betroffen. Nach einem Jahr in ein Hospital entlassen.

Psychischer Habitus: lebhaft, schwer fixierbar. Schnelle Auffassung, aber geringes Wissen, ausgesprochene Neigung, ihre politischen und philosophischen Kenntnisse vorzubringen, die aber ganz oberflächlicher Art sind. Die gleichen flachen Philosopheme werden ständig wiederholt. Auch während des Hospitalaufenthaltes toxikomanisch. Raucht, trinkt viel Tee und Kaffee, nimmt bei erster Gelegenheit unerlaubt Opiumtropfen, selbst an einer Flasche Chloroformliniment riecht sie dauernd in ihrem Drang nach Giftzufuhr.

Nach der Entlassung läßt sie sich bald wieder zu Alkohol-, Morphium- und Cocaingenuß verführen, angeblich durch einen sadistischen Arzt.

Bezüglich ihrer Sexualität will sie durch Morphium unmittelbar nach der Injektion geringere, nach einigen Stunden gesteigerte, auch „verfeinerte" Geschlechtslust gespürt haben, Drang nach Liebkosungen usw. Cocain nehme ihr den normalen Trieb. Sie werde masochistisch, will erniedrigt und gepeinigt werden, fetischistisch, zieht sich enge Handschuhe an usw., habe auch, wenn auch nicht stark, lesbische Empfindungen.

15. Frl. N. A., 21 Jahre. Vater Neurotiker (Erregungszustände), früher starker Trinker. Eine Schwester und ein Bruder sind in Fürsorgeerziehung.

Gute Schülerin. Kam bis zur 2. Klasse. Dann als Verkäuferin tätig. Nicht ausgelernt. Häufiger Stellungswechsel. War ein Vierteljahr am Varietétheater. Mit 16 Jahren erster geschlechtlicher Verkehr. Vor $2^1/_2$ Jahren Lues.

Lernte Cocain durch ihren Freund kennen (Kellner in einem Cocainlokal). Zunächst vereinzelte Prisen. 1922 zum ersten Male größere Mengen. Heftiges Beklemmungsgefühl. Zunächst lustig, zog von Lokal zu Lokal, sang viel, plötzlicher Stimmungsumschlag durch Alkohol. Sehr verstimmt und mürrisch. Seitdem häufig „Cocolores" bis zur völligen Bewußtlosigkeit. Wirkung: sentimentale Stimmung, grübelt gern oder tanzt stundenlang wie automatisch, ohne zu ermüden. Nach größeren Dosen ängstlich, glaubt, daß man von ihr spricht, hört dauernd jemand kommen. Vollkommen analgetisch, bemerkte zum Beispiel, als sie in eine Schlägerei geriet, eine blutende Wunde nicht. Starke Hautparästhesien, besonders Jucken, glaubt dann von Läusen befallen zu sein. Zuweilen sieht sie Gestalten, die durch die Tür treten oder langsam durch das Fenster steigen, die wie Krüppel aussehen oder andere ekelerregende Formen haben. Oft grimassieren sie. Fürchtet sich dann sehr und mahnt ihren Freund, nicht einzuschlafen, sondern aufzupassen. Cocain erhöhe ihre Alkoholtoleranz erheblich. Durch Cocain sexuell erregt. Seitdem sie schnupfe, sei sie nachlässiger und haltloser geworden. Keine Abstinenzerscheinungen. Man dürfe ihr aber nicht von Cocain sprechen und ihr keins zeigen, wenn sie ihm nicht sogleich wieder verfallen sollte.

16. A. V., 29 Jahre alt, Hausdiener. Seit 1919 Cocainschnupfer. Anfänglich täglich etwa 2 g Cocain verbraucht. Wegen Cocainhandels vorbestraft. Alkoholabstinent. Neuropathie erheblichen Grades. Cocainwirkung: Zunächst lebhafter Rededrang, „stark quaßlig", spricht in der Tat so überstürzt, daß ihm kaum zu folgen ist. Sodann außerordentlicher Bewegungstrieb, geht auf die Straße, Bekannte zu suchen, überhaupt oft „Suchkokoiores". Bei größeren Dosen zwar keine Verfolgungsangst, doch Beziehungsideen. Lacht jemand,

so glaubt er, über ihn; ist reizbar. Wir selbst haben ihn mehrfach im Zustand höchster affektiver Erregung gesehen, wobei er von mehreren seiner Kameraden zur Verhütung von Gewalttaten festgehalten werden mußte. Darauf erfolgt stuporöser Zustand mit „Moralischem". Am nächsten Tage mürrisch, zänkisch.

Körperlich: während der Cocainwirkung Totalanalgesie (seine sonst schmerzhaften Ulcera cruris bemerkt er dann nicht mehr) und kribbelnde Sensationen der Haut, Nasenausfluß, Flimmern vor den Augen, zuweilen Atembeklemmung. Oft Heiserkeit. Als Dauererscheinung eine ihm zunächst unbekannte Perforation der Nasenscheidewand, auf die wir aufmerksam wurden, als er uns erzählte, er habe vor seiner Cocainzeit nur durch das eine Nasenloch Luft bekommen, könne aber jetzt seit Monaten durch beide frei atmen (Deviation des jetzt perforierten Septum). Sexuell: mäßige Potenzabnahme. Die längste Coainkarenz seit 1919 dauerte 4 Monate (Gefängnis), fühlte sich etwa 14 Tage lang sehr matt. Bleigefühl in den Beinen, vermehrtes Schlafbedürfnis. Der Cocainhunger wird in ihm nur dann wach, wenn er das Pulver sieht, wozu er in seinem geselligen Kreis allerdings beständig Gelegenheit hat. Schnupfte einmal wissentlich einen ganzen Abend Novocain: Augenflimmern, Nasenlaufen, psychische Erregung.

Protokoll Nr. 1.

L. E. (vgl. Krankengeschichte Nr. 7).

Beginn des Versuches um 9^{45} in Gegenwart seiner Freundin und der Referenten.

E. fühlt sich müde, hat die vorige Nacht viel Cocain geschnupft, kaum geschlafen.

Im Vorversuch schnelle Assoziationen von normalem Typ.

Auf Aufforderung schreibt er rasch mit freier Handschrift ein paar Zeilen.

Bei der ersten Prise etwas affektiertes Wesen, forcierte Lustigkeit.

Nach der zweiten Prise Harn- und Stuhldrang. Innerhalb von $2^1/_2$ Stunden werden 0,6 g geschnupft (Prise = 0,1 g).

Körperliche Wirkung: starker Tremor, lebhafte Kaubewegungen, ticartige Gesichtszuckungen, Mydriasis. Puls 100.

Verhalten: in der ersten Stunde lebhaft, redselig, abgelenkt, wechselt oft den Gesprächsstoff. Nach 0,4 g allmählich ängstlicher werdend. Erschrickt bei Geräuschen, weicht furchtsam vor den Funken eines Feuerzeuges zurück, fühlt sich durch den erhobenen Bleistift bedroht. Eckige, betonte Bewegungen. Wäscht sich oft, will die Waschschüssel mit dem Handtuch auswischen und desinfizieren. Kämmt und bürstet sich oft. Ordnet häufig die Gegenstände, die auf dem Tisch liegen. Kramt viel in seinen Taschen herum.

Alle Handlungen werden nur stückweise ausgeführt, häufige Unterbrechungen. Jeder äußere Reiz lenkt ihn von der eben begonnenen Tätigkeit ab, die er dann aber wieder aufnimmt und hartnäckig festhält.

An einem kurzen Brief schreibt er jetzt etwa 25 Minuten, fragt nach Orthographischem, streitet sich dazwischen mit der Freundin herum. Schrift gegenüber der in nüchternem Zustand geschriebenen Probe sehr gehemmt. Fehl- und Kurzschlußhandlungen. Taucht die Feder in ein Wasserglas, will eine Zigarette über der elektrischen Lampe anzünden. Ist nur mühsam zu bewegen, mit dem Schreiben aufzuhören.

12^{10}: Assoziationsversuch. Reaktionszeit verlangsamt. Antwortet häufig mit ja, nein, ist gut, ist schlecht.

12^{30}: Schließt auf Befehl etwas ängstlich die Augen. Beim Bulbusdruck: „Draußen ist niemand? Nein? Doktor, gehn Sie weg mit dem Blei. Was wollen Sie? Na, nicht doch. S'ist gut. Das schimmert ja so? Komm, wir gehen. Anna, paß auf, das Auto. Anna los! (Sehr ängstlich.) Gut gemacht! Nein, Anna, geh zu Hause. Ich werde dir sagen... Da ist eine Hand. Die linke Hand, der Daumen steht nach oben!" Auf Frage: Sehen Sie den Ring? „Ich seh nur einen Reifen. Hier ist das Auto. Ist gut — laß fahren. Ist schon weg. Wie kommt das, ich seh nichts. Meine Augen......"

Öffnet die Augen: Auf die Frage: Was war eben? „Ich bin ein ruhiger Mensch. (Sehr erregt.) Haben Sie eine Waffe bei sich? (gereizt): Wo ist der Ring?" Geht auf einen Arztmantel zu: „Wo ist die Frau, hier ist doch das Kleid von der Frau!"

Etwas ruhiger erzählt er, er sei mit seiner Freundin eben auf der Straße gewesen, ein Auto sei gekommen, nennt die Wagennummer, beinahe seien sie überfahren worden, habe sich mit dem Chauffeur gestritten. Weiß nicht, wie er aus der Stube auf die Straße gekommen sei, hält aber an der Realität des Erlebten fest.

Bei Abbruch des Versuches durchsucht er sämtliche Taschen nach seinen Papieren. Äußerst unruhig. Seinen Shawl will er nicht mitnehmen, sieht Ungeziefer darin, wickelt ihn in Zeitungspapier, um ihn von der nächsten Brücke in die Spree zu werfen. Schleicht auf den Zehen aus dem Haus, ängstlich fragend, ob unten niemand stehe.

Nachfrage am nächsten Tag ergibt, daß er mit seiner Freundin noch in ein Lokal gegangen sei. Verhalten war erregt, sprach sehr laut, bestellte sich Bier, trank nur wenige Schluck, warnte die Begleiterin zu trinken, es sei Gift darin und zog sie rasch voller Angst aus dem Lokal.

In einer anderen Kneipe bestellte er zwei Liköre, hielt auch diese für vergiftet, die Farbe sei zu rot, verlangte von dem Wirt ein Messer, um das Gift herauszufischen. Tintenflecke an den Fingern der Freundin deutete er als erste Zeichen der Vergiftung.

Auf der Straße traute er sich nicht, an einen Passanten heranzutreten, sondern fragte über den Damm hinweg nach der Zeit. Flüchtete häufig vor Vorübergehenden in Hausflure.

In der Straßenbahn bat er den Schaffner, dafür zu sorgen, daß die Leute ihn nicht so ansähen, ging dann in ein Hotel, schnupfte noch etwas, schlief aber bald ein.

Erinnerte sich selbst nach einigen Tagen nur ungenau der Ereignisse, behauptete auch jetzt noch, er sei mit seiner Freundin kurze Zeit aus dem Zimmer gegangen und auf der Straße gewesen. Wiederholte die Autonummer.

Protokoll Nr. 2.

Schnupfversuch. V. P. Dr. F.

Beginn: 9^{30}. Mäßiges Müdigkeitsgefühl.

Im Vorversuch werden folgende Leistungen verlangt: Setzen von Bleistiftpunkten auf ein Papierquadrat. Lesen von Sätzen aus einem wissenschaftlichen Buch. Die Zeitdauer wird mit der Sekundenuhr festgestellt. Die Feststellung der Leistung erfolgt durch Auszählen der Punkte bzw. Silben. Zehn leichte und acht ungewöhnliche Vornamen sind nach mehrmaligem Vorlesen zu reproduzieren, desgleichen 10 sinnlose Silben.

Um 10 Uhr erste Prise zu 0,05 g. V. P. gähnt mehrfach. Nach der dritten Prise (= 0,15 g) 10^{31} kein Müdigkeitsgefühl mehr. Nach der fünften (= 0,25 g) Puls 88 gegen 80 bei Versuchsbeginn. Mydriasis.

10^{38} Wiederholung der oben beschriebenen Leistungen. Sowohl Punktzahl wie Zahl der gelesenen Silben ist die gleiche wie vor den Cocainprisen. Desgleichen sind die Gedächtnisleistungen entsprechende geblieben. Bei diesen besteht jedoch subjektiv ein deutliches Gefühl der Erschwerung.

11^{15} Abbruch des Versuches bei völligem Fehlen der Müdigkeit und ausgesprochener Arbeitsstimmung. Empfindet die Gegenwart des Beobachters als störend. Hat das Bedürfnis, seine ärztliche Autorität zum Ausdruck zu bringen (Kontrolle von Nachtwachen). Puls 88, etwas unregelmäßig. Pupillen noch erweitert.

11^{45} Abklingen der erethischen Stimmung.

Protokoll Nr. 3.

N. A. (vgl. Krankengeschichte Nr. 15).

Beginn des Versuches in Gegenwart ihres Freundes und der Referenten.

Beim Vorversuch sehr gehemmt. Ist nicht dazu zu bewegen, ein paar Zeilen zu schreiben. Text zwecks Schriftprobe muß ihr diktiert werden. Im Assoziationsversuch infantile Reaktionen. Reaktionszeit kurz.

Schon nach der ersten Prise freieres Benehmen. Wird lustig, lacht, erzählt, diskutiert und streitet mit ihrem Freund.

Nach 0,3 g Cocain sentimentale Stimmung, möchte Musik hören, malt ein Zusammensein mit ihrer Freundin in einem Separé von Hamburg aus.

Auf der Höhe der Cocainwirkung erneuter Assoziationsversuch, keine besonderen Differenzen.

Nach 0,5 g Cocain: auf Bulbusdruck beschreibt sie bei der Frage, ob sie etwas sähe, zunächst Farbenwahrnehmungen. Sieht dann plötzlich einen Jungen mit Schillerkragen. Ist dabei sehr aufgeregt. Dann ein Rad mit schwarzen Punkten. Eine Landkarte. „Jetzt flimmert es, ist so wie Wolken, wie Gewitter, — nun wieder schön hell, — es regnet."

Beim Öffnen der Augen sofort orientiert, schreibt jetzt einen längeren Brief; unterbricht sich oft mit Schnupfen oder Erzählungen. Rascher Gedankenzufluß. Fragt einmal, wie ein

V gemacht wird. Ist in dauernder Unruhe. Alles, was auf dem Tisch liegt, baut sie um sich herum auf (Ordnung machen!), will sich nichts fortnehmen lassen. Den Tisch wischt sie mehrfach mit einem sehr schmutzigen Taschentuch ab. Reinigt sich die Nägel. Jeder Rest von Cocain wird gierig aufgeleckt. Versucht, dem Freund Cocain wegzunehmen. Bricht auch ihr Versprechen, eine kleine Zeit hindurch nicht zu schnupfen.

Handlungen sehr abrupt. Will eine Prise nehmen, nimmt das Pulver in die Hand, hält inne, erzählt, führt erst eine andere Handlung aus, setzt dann wieder zu schnupfen an, unterbricht sich mehrmals.

Beim Weggang bittet sie um Cocain. Sieht sich heimlich im Zimmer um, ob sie es entdeckt. Bittet leise bald den einen, bald den anderen der Referenten um Prisen, dabei Zeichen gebend, nichts zu verraten.

Auf dem Nachhauseweg sehr große Unsicherheit, z. T. durch ihren Freund induziert. Im Hotel gab dieser ihr noch von seinem Cocain. Plötzlicher Stimmungsumschlag. Empfand Ekel vor diesem Cocain. Hatte noch den „Duft des anderen Cocains" in der Nase. Macht sich moralische Vorwürfe. Im Dunkeln traten plötzlich Spukgestalten auf. Sah drei Puppen mit großen Köpfen und kleinen Gliedern. Dann einen großen Windhund, der den Kopf zu ihr drehte. „War unfähig, hinzugehen, war wie gelähmt."

Am nächsten Tage starkes Mattigkeitsgefühl. Erinnert sich auf Befragen an den Brief, den sie geschrieben hat. Andere Einzelheiten ihres Verhaltens werden auch auf Vorhalten nicht ins Gedächtnis zurückgerufen, nur die allgemeine Stimmung habe sie noch in Erinnerung.

Aufzeichnungen von Cocainisten.

Aus dem Notizbuch von R. F. (Vgl. Krankengeschichte Nr. 13.)

(Im Rausch niedergeschriebene Notizen.)

10. IX. 22.

Harry festhalten wenn Harry venit[1])
Span. Paul ocke[2])
Paul amicus muß auf mich aufpassen oder wir trennen uns.
Emil jedenfalls nicht bezahlt (200.0)
Hans ganz mit mihi oder nihil si er vult
Scheck einlösen
Von K. E. 1700.00 holen 3 Uhr
Von Gärtner mein Bild holen
Was hat Oskar Hellwig von mir??? Wiev. Geld
Karl Arnstein mein amicus soll auf mich aufpassen.

6. X. 22.

Kleiner Kurt ganz erledigt — nicht beachten.
Max Eger soll mein Freund sein von morgen ab alles für Ihn tun.
Gregor Mahlow morgen die Gesamtsumme feststellen er muß abbitten sonst contra agere non omnis dare
Pfand Mantel einlösen.

11. X. 22.

mea mater 500,00 M holen und non mehr videre
mater Sachen holen dafür pecuniam dare.
pater aussprechen die ganze krasse veritas dicere (ad finem)
von mater libri holen et omnes Schulden et was ego ad bekommen habere zusammenstellen und in veto die erledigen
ad finem cum puella *L μak* somnare et vor oculis der *Wavia* moritus pro *ευχ* einen ultimo gratulatia
Hειν ξ semper bonus pro me.
Wiλλ υ Fρειβουργ μειν ἀμικυμ δῆρ einzige
ζυμ finem *κωκωλωρεσ* et dann *κυγελ wᾶνȷᾶ*.

[1]) Die fremdsprachigen Wörter und Schriftzeichen wurden von F. lediglich als „Geheimsprache" benutzt.

[2]) ocke: Vulgärausdruck, bedeutet erledigt, abgetan.

Sonnabend 18. X.

Kurt, Fritz.
Prager Ernst 100.00 gut
Wie soll ich Henri begreifen
Kellner Franz hat meine Spritze
Armband verborgt
Von Bruno Messer retour

Schilderung eines Rausches.

K. E. beschreibt einen Cocainrausch in folgender Weise: „Überall sah ich meinen Vater und meine Braut, die mich anscheinend suchten, und als ich dann vor den einzelnen Gestalten ausrückte, da ich anfänglich glaubte, es wären wirklich die Genannten, sah ich sie schließlich überall, und es begann eine Verfolgung beinahe auf Leben und Tod. Je mehr ich vor den Gestalten flüchtete, ja zuletzt rannte, je enger schlossen sie mich ein. Ja, zuletzt begannen dieselben in drohendem Tone zu sprechen. Einige bedrohten mich mit Schlägen, andere wieder, von denen ich eine gute Meinung hatte, redeten mir gut zu. Schließlich begann ich zu überlegen, daß es gar nicht möglich wäre, was ich mir anscheinend einbildete, — ich begann mit Energie die einzelnen Gestalten zu ergründen, jedoch ohne Erfolg; es wurde schlimmer und schlimmer, ich sprang vor Verzweiflung durch Anhänger und Vorderwagen der Elektrischen, hielt Autos an usw. Schließlich muß wohl mein Tun aufgefallen sein. Ich sah einige Polizeibeamte, und, da mich nun auch diese verfolgten, wußte ich keinen Rat mehr. Ich hatte in meiner Angst die Absicht, in den Kanal zu stürzen, — es war in der Gegend des Spittelmarktes — jedoch bei Ansicht des Wassers regte sich abermals mein Selbstgefühl, und ich sagte mir, du nimmst den Kampf auf. Es regte sich mit einem Male ein komisches Ichgefühl, beinahe wie Größenwahn; es war mir, als wenn mich Suggestion am Leben erhielt. Ich sah meinen Vater auf mich zukommen, welcher mich mit einem Beile erschlagen wollte. Ich trat ihm entgegen und bekam einen Schlag. Mehrere Leute hielten mich fest und brachten mich zur Rettungsstelle.“

Cocain.

Glitzernd weißkrystallener Giftstaub
In der kleinen runden Dose,
Welcher alles läßt vergessen,
Sanft dich führt ins Zeitenlose.

Keiner, einmal dir verfallen,
Dem du Wonnen hast gespendet,
Kann entfliehen deinem Banne,
Bis er einst durch dich geendet.

Dieses Ende stets vor Augen
Kann doch keiner von dir lassen.
Ohne Antwort bleibt die Frage,
Ob dich lieben oder hassen.

Deine Wirkung bannt Gedanken,
Welche schwer die Seele drücken,
Und so läßt du deine Sklaven
Sorgenlos die Welt erblicken.

Wehe, wenn vorbei die Wirkung,
Das Bewußtsein wiederkehret,
Der Gedanken schonungslose
Klarheit sich des Rausches wehret.

Darum dient und helft mir wieder,
Glitzernd weiße Giftkrystalle,
Daß in allen Nerven bebend
Eurem Wirken ich verfalle.

Langsam in dem süßen Rausche
Meine Seele Ruhe findet,
Von mir weichen alle Sorgen
Und die Wirklichkeit entschwindet.

Reichsgesetzliche Bestimmungen.

Cocain gehört zunächst zu jenen Arzneimitteln, die nur gegen Rezept ans Publikum abgegeben werden dürfen, und zwar zu jener Gruppe, deren wiederholte Abgabe nur auf jedesmal erneute, schriftliche, mit Datum versehene ärztliche Anweisung erfolgen darf. Für

nasale Applikation darf auf das erstmalige Rezept nur dann erneut abgegeben werden, wenn die Gesamtmenge Cocain in der betreffenden Zubereitung 0,03 g nicht übersteigt (Bundesratsbeschlüsse vom 13. 5. 1896, 22. 3. 1898, 6. 2. 1908, Reichsratsbeschluß vom 12. 2. 1922). Cocain darf außerhalb der Apotheken nicht feilgehalten oder verkauft werden. Dieser Bestimmung unterliegt der Großhandel nicht (Kaiserl. Verordnung vom 22. 10. 1901, Reichsgesetzblatt 1901, S. 380). Durch Reichsgesetz vom 30. Dezember 1920 (Reichsgesetzblatt 1921, S. 2) ist Deutschland dem internationalen Opiumabkommen vom Januar 1912 beigetreten. Danach unterliegen neben den Opiaten auch das Cocain, sowie alle Zubereitungen, die mehr als 0,1% Cocain enthalten, hinsichtlich der Einfuhr und Ausfuhr, der Herstellung und der Verarbeitung, sowie des Verkehrs einer behördlichen Aufsicht, die durch das Reichsgesundheitsamt ausgeübt wird.

Das Reichsgesundheitsamt ist berechtigt, die Örtlichkeiten, in denen die ... genannten Stoffe und Zubereitungen hergestellt, verarbeitet, aufbewahrt, feilgehalten oder abgegeben werden, zu besichtigen.

Auf Verlangen ist ihm über Ort, Zeit und Menge der Ein- und Ausfuhr, über die Person des Lieferers oder Empfängers, sowie über alle, den Verkehr mit diesen Stoffen und Zubereitungen betreffenden Fragen Auskunft zu erteilen und Einsicht in die geschäftlichen Aufzeichnungen und Bücher zu gewähren.

Weitere Bestimmungen des Gesetzes regeln die Erteilung einer besonderen Erlaubnis für Herstellung und Verarbeitung der betreffenden Stoffe, die befristet versagt und widerrufen werden kann. Sie betreffen fernerhin die Notwendigkeit eines Bezugsscheines, der auf Antrag von der unter Aufsicht des Reichsgesundheitsamtes stehenden Opiumstelle ausgestellt wird, genauer Buchführung über Bestand, Ein- und Ausgang, Verarbeitung, sowie über den Lieferer und Empfänger der betreffenden Gifte. In Apotheken darf Cocain ohne die obenerwähnte besondere Erlaubnis jedoch nur als Heilmittel erworben oder abgegeben werden. Die Ausfuhr nach jenen Ländern, die dem internationalen Opiumabkommen beigetreten sind, darf nur unter Beachtung der Bestimmungen erfolgen, die von dem Einfuhrland für die Einfuhr dieser Stoffe erlassen sind.

Wer gegen diese Bestimmungen verstößt, wird, sofern nicht nach anderen Strafgesetzen schwerere Strafe verwirkt ist, mit Gefängnis bis zu 6 Monaten und mit Geldstrafen bis zu 10 000 M. oder mit einer dieser Strafen bestraft. Neben der Strafe kann auf Einziehung der Gegenstände, auf die sich die strafbare Handlung bezieht, erkannt werden, ohne Unterschied, ob sie dem Täter gehören oder nicht.

Eine Ausführungsbestimmung zu dem soeben erwähnten Reichsgesetz datiert vom 26. Februar 1921 (Reichsgesetzblatt 1921, S. 203). Sie setzt fest, daß die Erlaubnis zur Herstellung und Verarbeitung, sowie zum Handel mit den im Gesetz genannten Stoffen möglichst nur chemischen Großfirmen erteilt werden soll, und daß außer der persönlichen Zuverlässigkeit des Nachsuchenden auch die Bedürfnisfrage zu prüfen ist. Zwecks genauer Kontrolle des Verbleibs der betreffenden Substanzen wird bestimmt, daß der durch die Opiumstelle geprüfte Bezugsschein an den Lieferer weitergegeben werden und von ihm als Beleg Verwendung finden soll. Die Prüfung für Ein- und Ausfuhr unterliegt der gemeinsamen Prüfung des Reichskommissars für Ein- und Ausfuhrbewilligung sowie dem Reichsgesundheitsamt.

Eine Reihe von landesgesetzlichen Bestimmungen setzt die ausführende Behörde für das Reichsgesetz fest, einige Länder haben erneute Erinnerungen dieses Gesetzes und seiner Ausführungsbestimmungen erlassen, um der Gefahr einer Weiterverbreitung des Cocainmißbrauchs vorzubeugen.

Ein Erlaß des preußischen Ministers für Volkswohlfahrt vom 18. 4. 1922 weist auf die Notwendigkeit hin, die Abgabe von starkwirkenden Arzneien durch die Dentaldepots an die Zahnärzte und Zahntechniker besonders zu überwachen.

Von einem Abdruck uns vorliegender ausländischer Statistiken über Ein- und Ausfuhr sowie über den Verbrauch des Cocains sehen wir wegen ihrer Unzulänglichkeit ab.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Sachverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen bezeichnen die Seiten, auf denen die einzelnen Beiträge beginnen.

Inhalt der Bände 1—25.

I. Namenverzeichnis.

II. Sachverzeichnis.

Generalregister der Bände 1—25.

Die römischen Zahlen beziehen sich auf den Band, die arabischen auf die Seiten in den einzelnen Bänden.

Blut, (Befunde und Untersuchung),

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.



007696

Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.

STORAGE

W1
ER487
v.25